

-1-

DESCRIPTION

AMIDE DERIVATIVES

TECHNICAL FIELD

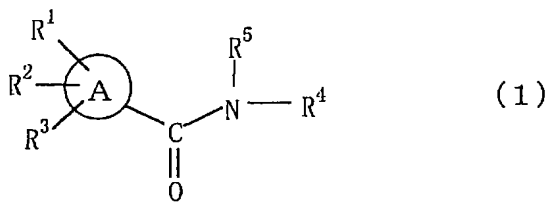
The present invention relates to novel amide derivatives.

PRIOR ART

The derivatives of the invention are novel compounds which have not been published in any literature. An object of this invention is to provide compounds useful as medicine.

DISCLOSURE OF THE INVENTION

The present invention provides novel derivatives represented by the following formula (1).



In the formula (1), ring A represents a benzene ring, a naphthalene ring, a pyridine ring or a furan ring; when ring A is other than a benzene ring, R¹, R² and R³ are all hydrogen atoms, and when ring A is a benzene ring, R¹, R² and R³ are the same or different and independently represent hydrogen, lower alkoxy, halogen, nitro, lower alkyl, halogen-substituted lower alkyl,

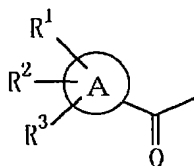
-2-

phenyl, phenoxy, lower alkanoyloxy, hydroxy, lower alkylthio, lower alkylsulfinyl or lower alkylsulfonyl.

Further, R^4 represents a heterocyclic group selected from the group consisting of:

- (1) a lower alkyl-substituted thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl group;
- (2) a pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl group optionally having one or two substituents selected from the group consisting of lower alkyl, phenyl, phenyl(lower)alkyl, phenylthiophenyl and halogen;
- (3) a pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl group which has a lower alkyl group at the 6-position and one of whose nitrogen atoms may have a phenyl(lower)alkyl group as a substituent; and
- (4) a purin-6-yl group which has a lower alkyl group at the 2-position and one of whose nitrogen atoms may have a lower alkyl or phenyl(lower)alkyl group as a substituent.

Further, R^5 represents a hydrogen atom or a group represented by



wherein A, R^1 , R^2 and R^3 are as defined above.

Examples of the groups in the formula (1) are

-3-

shown below. As regards the groups, the term "lower" means C₁₋₆.

The lower alkyl group includes straight- or branched-chain lower alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, hexyl and the like.

The lower alkoxy group includes methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, pentyloxy, hexyloxy and the like.

The phenyl(lower)alkyl group includes benzyl, 1-phenylethyl, 2-phenylethyl, 3-phenylpropyl, 4-phenylbutyl, 5-phenylpentyl, 6-phenylhexyl and the like.

The halogen atom includes fluorine, chlorine, bromine and iodine.

The halogen-substituted lower alkyl group includes trifluoromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, nonafluorobutyl, undecafluoropentyl, tridecafluorohexyl and the like.

The (lower)alkanoyloxy group includes acetoxy, propionyloxy, butyryloxy, valeryloxy, hexanoyloxy, heptanoyloxy and the like.

The lower alkylthio group includes methylthio, ethylthio, propylthio, butylthio, pentylthio, hexylthio and the like.

The lower alkylsulfinyl group includes

-4-

methylsulfinyl, ethylsulfinyl, propylsulfinyl, butylsulfinyl, pentylsulfinyl, hexylsulfinyl and the like.

The lower alkylsulfonyl group includes methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, butylsulfonyl, pentylsulfonyl, hexylsulfonyl and the like.

Of the heterocyclic groups represented by R^4 , examples of (1) lower alkyl-substituted thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl groups are 2-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl, 2-ethylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl, 2-n-propylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl, 2-n-butylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl, 2-n-pentylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl, 2-n-hexylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl and the like.

Of the heterocyclic groups represented by R^4 , examples of (2) pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl groups optionally having one or two substituents selected from the group consisting of lower alkyl, phenyl, phenyl(lower)alkyl, phenylthiophenyl and halogen include unsubstituted pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl and the following substituted groups:

2-methylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-ethylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-n-propylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-n-butylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-n-

WO97/46560

Supplied by Rising Sun Communications Ltd.

<http://www.risingsun.co.uk>

-5-

pentylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-n-hexylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-phenylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-benzylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-(2-phenylethyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-(3-phenylpropyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-(4-phenylbutyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-(5-phenylpentyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-(6-phenylhexyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-methyl-8-phenylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-ethyl-8-phenylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 8-phenyl-2-n-propylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-n-butyl-8-phenylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-n-pentyl-8-phenylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-n-hexyl-8-phenylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-methyl-7-phenylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-ethyl-7-phenylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 7-phenyl-2-n-propylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-n-butyl-7-phenylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-n-pentyl-7-phenylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-n-hexyl-7-phenylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-methyl-8-(4-phenylthiophenyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-ethyl-8-(4-phenylthiophenyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 8-(4-phenylthiophenyl)-2-n-propylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-n-butyl-8-(4-

-6-

phenylthiophenyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-n-pentyl-8-(4-phenylthiophenyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-n-hexyl-8-(4-phenylthiophenyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 8-bromo-2-methylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 8-bromo-2-ethylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 8-bromo-2-n-propylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 8-bromo-2-n-butylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 8-bromo-2-n-pentylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 8-bromo-2-n-hexylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-n-butyl-8-fluoropyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-n-butyl-8-chloropyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 2-n-butyl-8-iodopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl and the like.

Of the heterocyclic groups represented by R^4 , given below are examples of (3) pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl groups which have a lower alkyl group at the 6-position and one of whose nitrogen atoms may have a phenyl(lower)alkyl group as a substituent.

6-Methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 6-ethyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 6-n-propyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 6-n-butyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 6-n-pentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 6-n-hexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 6-methyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 6-ethyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 6-n-propyl-2H-

-7-

pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 6-n-butyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 6-n-pentyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 6-n-hexyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 2-benzyl-6-methyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 2-benzyl-6-ethyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 2-benzyl-6-n-propyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 2-benzyl-6-n-butyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 2-benzyl-6-n-pentyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 2-benzyl-6-n-hexyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 6-n-butyl-2-(1-phenylethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 6-n-butyl-2-(2-phenylethyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 6-n-butyl-2-(3-phenylpropyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 6-n-butyl-2-(4-phenylbutyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 6-n-butyl-2-(5-phenylpentyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 6-n-butyl-2-(6-phenylhexyl)-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 1-benzyl-6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 1-benzyl-6-ethyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 1-benzyl-6-n-propyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 1-benzyl-6-n-butyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 1-benzyl-6-n-pentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 1-benzyl-6-n-hexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 6-n-butyl-1-(1-phenylethyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 6-n-butyl-1-(2-phenylethyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 6-n-butyl-1-(3-phenylpropyl)-1H-pyrazolo[3,4-

-8-

d]pyrimidin-4-yl, 6-n-butyl-1-(4-phenylbutyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 6-n-butyl-1-(5-phenylpentyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 6-n-butyl-1-(6-phenylhexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 6-n-butyl-5H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl, 5-benzyl-6-n-butyl-5H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl and the like.

Of the heterocyclic groups represented by R^4 , given below are examples of (4) purin-6-yl groups which have a lower alkyl group at the 2-position and one of whose nitrogen atoms may have a lower alkyl or phenyl(lower)alkyl group as a substituent.

2-Methyl-9H-purin-6-yl, 2-ethyl-9H-purin-6-yl, 2-n-propyl-9H-purin-6-yl, 2-n-butyl-9H-purin-6-yl, 2-n-pentyl-9H-purin-6-yl, 2-n-hexyl-9H-purin-6-yl, 2-methyl-7H-purin-6-yl, 2-ethyl-7H-purin-6-yl, 2-n-propyl-7H-purin-6-yl, 2-n-butyl-7H-purin-6-yl, 2-n-pentyl-7H-purin-6-yl, 2-n-hexyl-7H-purin-6-yl, 9-benzyl-2-methyl-9H-purin-6-yl, 9-benzyl-2-ethyl-9H-purin-6-yl, 9-benzyl-2-n-propyl-9H-purin-6-yl, 9-benzyl-2-n-butyl-9H-purin-6-yl, 9-benzyl-2-n-pentyl-9H-purin-6-yl, 9-benzyl-2-n-hexyl-9H-purin-6-yl, 2-n-butyl-9-(1-phenylethyl)-9H-purin-6-yl, 2-n-butyl-9-(2-phenylethyl)-9H-purin-6-yl, 2-n-butyl-9-(3-phenylpropyl)-9H-purin-6-yl, 2-n-butyl-9-(4-phenylbutyl)-9H-purin-6-yl, 2-n-butyl-9-(5-phenylpentyl)-9H-purin-6-yl, 2-n-butyl-9-(6-phenylhexyl)-9H-purin-6-yl, 2,9-

-9-

dimethyl-9H-purin-6-yl, 2-ethyl-9-methyl-9H-purin-6-yl,
9-methyl-2-n-propyl-9H-purin-6-yl, 2-n-butyl-9-methyl-9H-
purin-6-yl, 9-methyl-2-n-pentyl-9H-purin-6-yl, 2-n-hexyl-
9-methyl-9H-purin-6-yl, 7-benzyl-2-methyl-7H-purin-6-yl,
7-benzyl-2-ethyl-7H-purin-6-yl, 7-benzyl-2-n-propyl-7H-
purin-6-yl, 7-benzyl-2-n-butyl-7H-purin-6-yl, 7-benzyl-2-
n-pentyl-7H-purin-6-yl, 7-benzyl-2-n-hexyl-7H-purin-6-yl,
2-n-butyl-7-(1-phenylethyl)-7H-purin-6-yl, 2-n-butyl-7-
(2-phenylethyl)-7H-purin-6-yl, 2-n-butyl-7-(3-
phenylpropyl)-7H-purin-6-yl, 2-n-butyl-7-(4-phenylbutyl)-
7H-purin-6-yl, 2-n-butyl-7-(5-phenylpentyl)-7H-purin-6-
yl, 2-n-butyl-7-(6-phenylhexyl)-7H-purin-6-yl, 2,7-
dimethyl-7H-purin-6-yl, 2-ethyl-7-methyl-7H-purin-6-yl,
7-methyl-2-n-propyl-7H-purin-6-yl, 2-n-butyl-7-methyl-7H-
purin-6-yl, 7-methyl-2-n-pentyl-7H-purin-6-yl, 2-n-hexyl-
7-methyl-7H-purin-6-yl, 1-benzyl-2-methyl-1H-purin-6-yl,
1-benzyl-2-ethyl-1H-purin-6-yl, 1-benzyl-2-n-propyl-1H-
purin-6-yl, 1-benzyl-2-n-butyl-1H-purin-6-yl, 1-benzyl-2-
n-pentyl-1H-purin-6-yl, 1-benzyl-2-n-hexyl-1H-purin-6-yl,
2-n-butyl-1-(1-phenylethyl)-1H-purin-6-yl, 2-n-butyl-1-
(2-phenylethyl)-1H-purin-6-yl, 2-n-butyl-1-(3-
phenylpropyl)-1H-purin-6-yl, 2-n-butyl-1-(4-phenylbutyl)-
1H-purin-6-yl, 2-n-butyl-1-(5-phenylpentyl)-1H-purin-6-
yl, 2-n-butyl-1-(6-phenylhexyl)-1H-purin-6-yl, 1,2-
dimethyl-1H-purin-6-yl, 2-ethyl-1-methyl-1H-purin-6-yl,

-10-

1-methyl-2-n-propyl-1H-purin-6-yl, 2-n-butyl-1-methyl-1H-purin-6-yl, 1-methyl-2-n-pentyl-1H-purin-6-yl, 2-n-hexyl-1-methyl-1H-purin-6-yl and the like.

The amide derivatives of the invention are useful as medicine, and particularly useful as analgesics (for relieving postoperative pain, migraine, gout, chronic pain, neuropathic pain, cancer pain, etc.), anti-inflammatory agents, antimicrobial drugs, hypoglycemic agents, hypolipidemic agents, antihypertensive agents, anti-cancer agents, etc. The derivatives of the invention are highly suitable for use as analgesics which are characterized by being free of side effects typically seen in conventional analgesics.

Examples of the derivatives of the invention suitable for the above medicinal use are those of formula (1) wherein A is a benzene ring, and particularly those wherein A is a benzene ring and the heterocyclic group R^4 is either a thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl group substituted by a lower alkyl group at the 2-position or a pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl group substituted by a lower alkyl group at the 2-position. Among the suitable derivatives, more preferable are those wherein R^1 , R^2 and R^3 are the same or different and independently represent hydrogen, lower alkoxy, halogen, phenyl, lower alkanoyloxy or lower alkylthio.

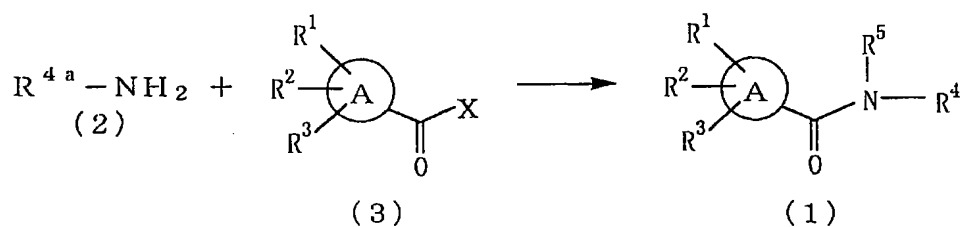
-11-

Examples of particularly preferable amide derivatives of the invention are shown below.

- N-(2-n-butylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl)-3,4,5-trimethoxybenzamide;
- N-(2-n-butylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl)-2,4-dichlorobenzamide;
- N-(2-n-butylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl)-3-chlorobenzamide; and
- N-(2-n-butylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-3,4,5-trimethoxybenzamide.

The derivatives of the invention can be produced by various processes. Exemplary processes are schematically shown below.

[Reaction Scheme-1]



wherein A, R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are as defined above, X is a halogen atom, and R^{4a} is a heterocyclic group selected from the following groups (1), (2), (3') and (4'):

(1) a lower alkyl-substituted thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl

-12-

group;

(2) a pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl group optionally having one or two substituents selected from the group consisting of lower alkyl, phenyl, phenyl(lower)alkyl, phenylthiophenyl and halogen;

(3') a pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl group which has a lower alkyl group at the 6-position and one of whose nitrogen atoms may have a phenyl(lower)alkyl or a suitable protective group as a substituent; and

(4') a purin-6-yl group which has a lower alkyl group at the 2-position and one of whose nitrogen atoms may have a lower alkyl, phenyl(lower)alkyl or a suitable protective group as a substituent.

As shown in the above Reaction Scheme-1, the compound (2) and acid halide (3) are reacted to produce a compound (1) of the invention. The reaction can be carried out in a suitable solvent in the presence of a deacidification agent. Examples of useful solvents are aromatic or aliphatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene and petroleum ether; chain or cyclic ethers such as diethyl ether, dimethoxyethane, tetrahydrofuran (THF) and 1,4-dioxane; ketones such as acetone, ethyl methyl ketone and acetophenone; and halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride and 1,2-dichloroethane.

-13-

Examples of preferable deacidification agents are tertiary amines such as triethylamine, N,N-diethylaniline, N-methylmorpholine, pyridine and 4-dimethylaminopyridine.

In the above reaction, there is no limitation on the amounts of acid halide (3) and deacidification agent relative to the compound (2). However, they are preferably used in an approximately equimolar to excessive molar amount respectively. The reaction is carried out at 0°C to reflux temperature and completed in about 0.5-200 hours.

When acid halide (3) is used in an approximately equimolar amount, a compound (1) wherein R⁵ is hydrogen is produced as a main product. By increasing the amount of acid halide or extending the reaction time, an increased amount of the compound (1) wherein R⁵ is other than hydrogen can be produced.

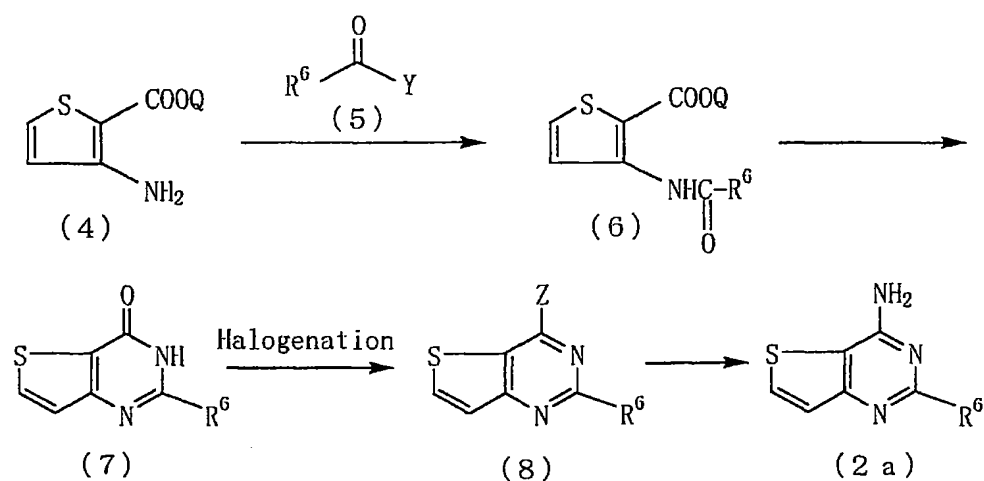
As regards suitable protective groups of the heterocyclic group R^{4a} defined in (3') and (4') in Reaction Scheme-1, examples are usual protective groups automatically deprotected by the above reaction, such as benzyloxycarbonyl, t-butoxycarbonyl, fluorenylmethoxycarbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl and the like. These protective groups are usually deprotected automatically by the above reaction, and even if some

-14-

remain protected, the groups can be easily deprotected, for example, by hydrolysis in a solvent such as methanol or ethanol in the presence of a catalyst such as palladium-carbon at room temperature for about 1-30 hours, or reductive deprotection with zinc powder in water or acetic acid, or treatment with a strong acid such as hydrochloric acid or trifluoroacetic acid.

The starting compound (2) can be prepared, for example, by the following method shown in Reaction Scheme-2 to Reaction Scheme-6.

[Reaction Scheme-2]



wherein R⁶ are lower alkyl, Q is lower alkyl, and Y and Z are each halogen.

-15-

In Reaction Scheme-2, 3-aminothiophene-2-carboxylate (4) is reacted with an equimolar to slightly excessive molar amount of acid halide (5) in an amine solvent such as pyridine, lutidine or triethylamine at about 0°C to room temperature for about 1-10 hours to produce an amide (6).

The amide (6) is subjected to cyclic reaction in ammonia water at about 80°C to reflux temperature for about 10 to 50 hours to produce a compound (7).

The subsequent halogenation of the compound (7) obtained by the above reaction is carried out in the presence of a deacidification agent such as N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline or triethylamine using a halogenating agent such as phosphorus oxychloride or phosphorus oxybromide. Since the above-mentioned halogenating agents also function as solvents, there is no need to use any solvents in the above reaction. The reaction can also proceed using inert solvents such as benzene, toluene, xylene or the like. In the above reaction, the amount of the deacidification agent is preferably about 1-10 times the molar amount of the compound (7). The reaction is carried out at room temperature to the reflux temperature of the solvent and completed in about 5-50 hours.

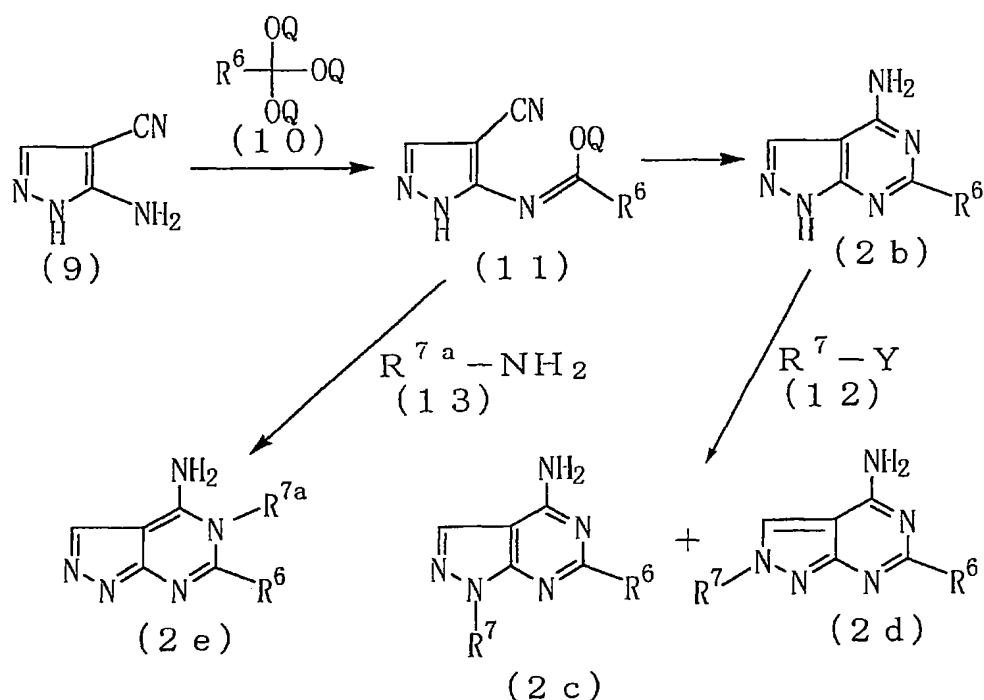
The compound (8) thus obtained can be converted

-16-

into a compound (2a) by treatment with ammonia water.

This reaction is carried out by heating the compound (8) in ammonia water at about 70°C to reflux temperature for about 5 to 30 hours.

[Reaction Scheme-3]



wherein R^6 , Q and Y are as defined above, R^7 is phenyl(lower)alkyl or a suitable protective group and R^{7a} is phenyl(lower)alkyl.

In Reaction Scheme-3, the pyrazole derivative (9) is reacted with an equimolar to excessive molar amount of ortho-acid-ester (10) in an inert solvent such

-17-

as N,N-dimethylformamide (DMF), N,N-dimethylacetamide (DMA) or dimethyl sulfoxide (DMSO) at approximately reflux temperature for 10 minutes to 1 hour to produce a compound (11).

Subsequently the compound (11) can be converted into a compound (2b) by reaction with an excessive amount of ammonia in an inert solvent such as methanol, ethanol or ethylene glycol. The reaction is carried out at about 0°C to room temperature and completed in about 10 to 50 hours.

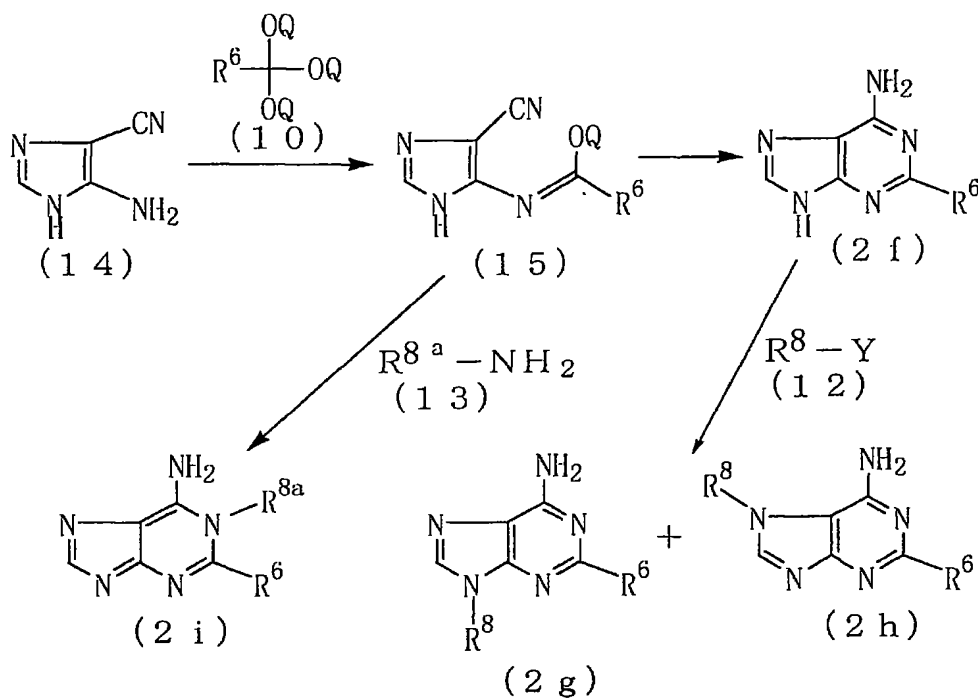
The compound (2b) can be converted into compounds (2c) and (2d) by reaction with halide (12). The reaction is carried out in an inert solvent such as DMF, DMA or DMSO in the presence of a base such as sodium hydride, potassium hydride, sodium ethoxide, sodium carbonate or triethylamine. In the reaction, halide (12) and a base are used preferably in an approximately equimolar to excessive molar amount relative to the starting compound. The reaction is usually carried out with ice-cooling and completed in about 0.5-10 hours.

Also, the compound (11) can be converted into a compound (2e) by reaction with an amine (13) in an inert solvent such as methanol, ethanol or ethylene glycol. Using the amine (13) in an amount of 1 to 2 equivalents, the reaction is carried out at about room temperature to

-18-

reflux temperature for about 1-10 hours, thus providing a compound (2e).

[Reaction Scheme-4]

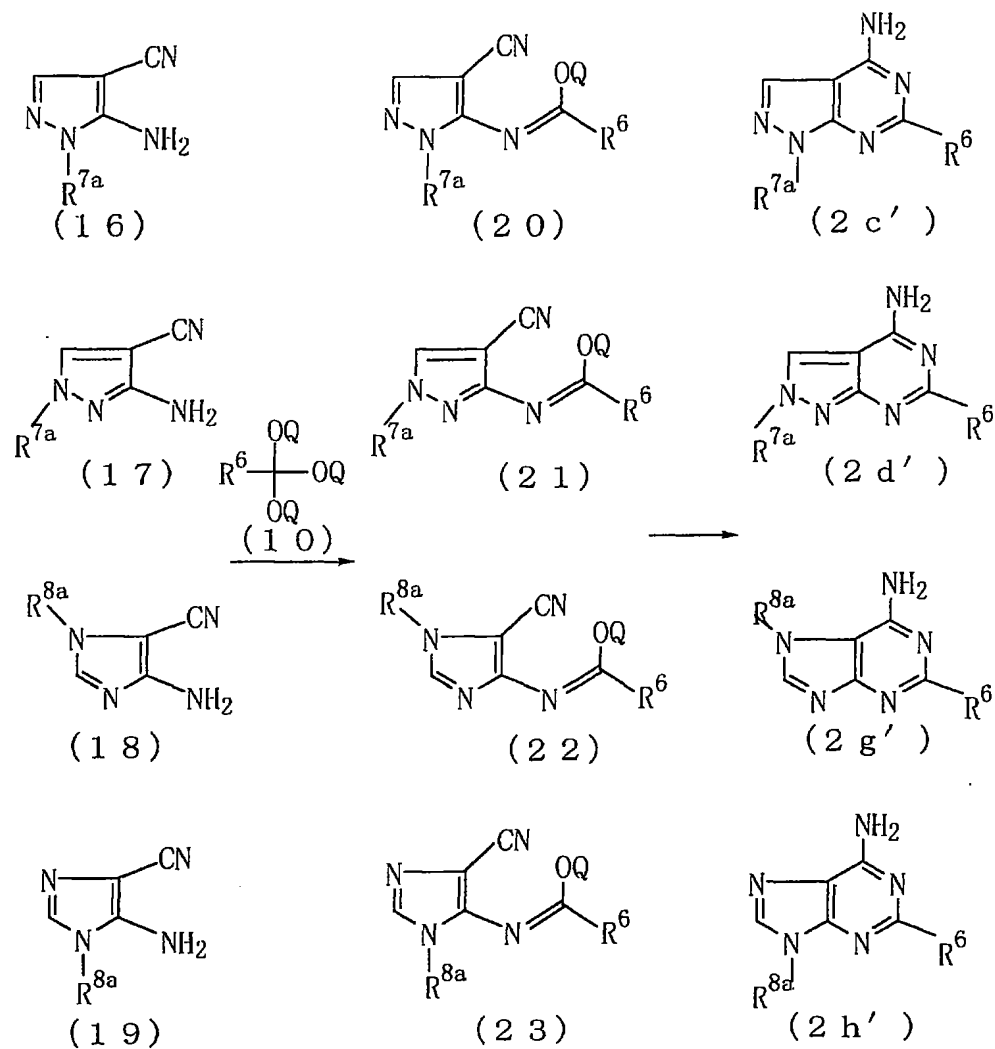


wherein R⁶, Q and Y are as defined above, R⁸ is lower alkyl, phenyl(lower)alkyl or a suitable protective group and R^{8a} is lower alkyl or phenyl(lower)alkyl.

The reactions shown in Reaction Scheme-4 can be carried out in a similar manner as the corresponding reactions in Reaction Scheme-3.

-19-

[Reaction Scheme-5]



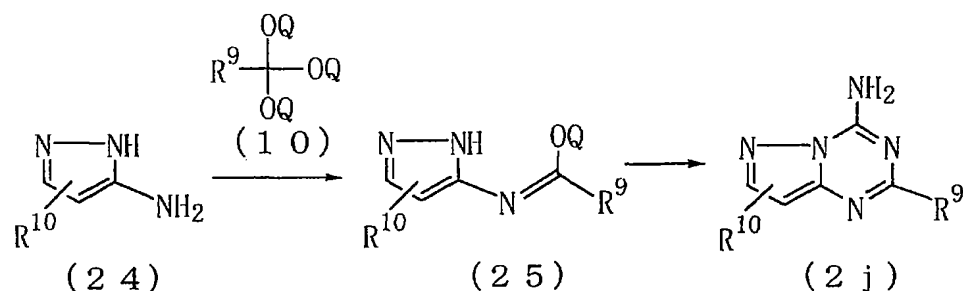
wherein R^6 , R^{7a} , R^{8a} and Q are as defined above.

In Reaction Scheme-5, the compounds (16) - (19) can be converted into compounds (20) - (23) by reaction

-20-

with ortho-acid-ester (10). These compounds are then treated with ammonia to produce compounds (2c'), (2d'), (2g') and (2h'). The reactions can be carried out in a similar manner as the corresponding reactions shown in Reaction Scheme-3.

[Reaction Scheme-6]



wherein Q is as defined above, R⁹ is lower alkyl or phenyl and R¹⁰ is hydrogen, lower alkyl, phenyl, phenyl(lower)alkyl or phenylthiophenyl.

The reaction of the compound (24) with ortho-acid-ester (10) in Reaction Scheme-6 can be carried out in a similar manner as the corresponding reaction shown in Reaction Scheme-3.

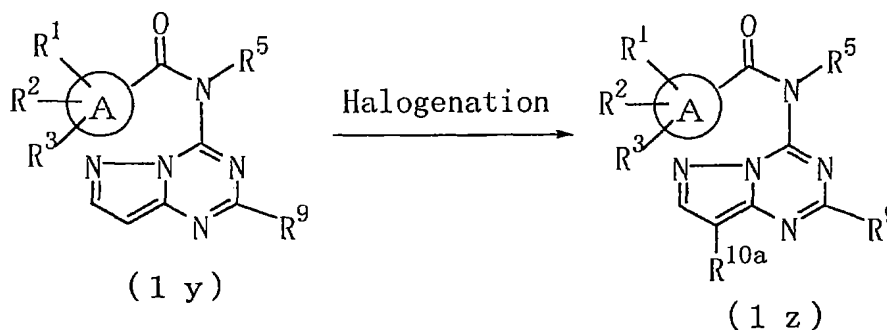
The compound (25) obtained by the reaction is reacted with cyanamide in the presence of an inert solvent such as methanol, ethanol or ethylene glycol to produce a compound (2j). The reaction is carried out using 1 to 1.5 equivalent of cyanamide at about room

-21-

temperature to reflux temperature and is completed in about 3 to 30 hours.

The above reaction can be carried out by a single step. For example, about 1 equivalent each of ortho-acid ester (10) and cyanamide are added to a solution of the compound (24) in an inert solvent (e.g., methanol, ethanol or ethylene glycol) and the reaction is carried out at room temperature to reflux temperature for about 5 to 30 hours.

[Reaction Scheme-7]



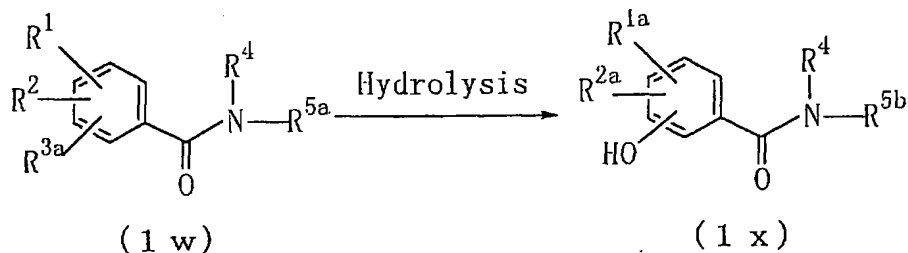
wherein A, R¹, R², R³, R⁵ and R⁹ are as defined above, and R^{10a} is a halogen atom.

The halogenation of the compound (1y) shown in Reaction Scheme-7 can be carried out in an inert solvent such as benzene, carbon tetrachloride, 1,2-dimethoxyethane or water using a halogenating agent such as N-bromosuccinimide (NBS), N-chlorosuccinimide or

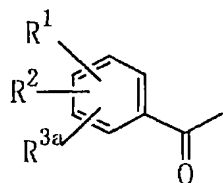
-22-

bromine. The halogenating agent is generally used in an amount of 1 equivalent to a slightly excessive amount relative to the compound (1y). The reaction is carried out at 0°C to room temperature for about 15 minutes to 3 hours, thus proving a compound (1z).

[Reaction Scheme-8]



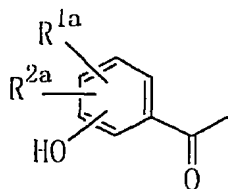
wherein R^1 , R^2 and R^4 are as defined above, R^{3a} is lower alkanoyloxy, R^{1a} and R^{2a} are the same or different and independently represent hydrogen, lower alkoxy, halogen, nitro, lower alkyl, halogen-substituted lower alkyl, phenyl, phenoxy, hydroxy, lower alkylthio, lower alkylsulfinyl or lower alkylsulfonyl, R^{5a} is hydrogen or a group represented by



wherein R^1 , R^2 and R^{3a} are as defined above, and

-23-

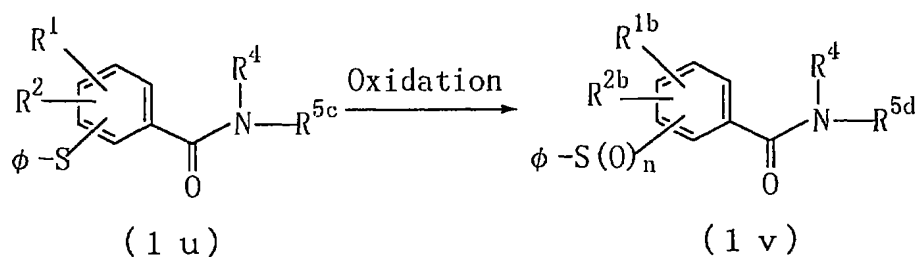
R^{5b} is hydrogen or a group represented by



wherein R^{1a} and R^{2a} are as defined above.

The compound (1w) of the invention can be converted into the compound (1x) of the invention by hydrolysis. The hydrolysis can be carried out by treating the compound (1w) with aqueous NaOH solution, aqueous KOH solution or the like in an inert solvent such as methanol or ethanol. In this reaction, the reaction temperature is generally selected from the range of 0°C to room temperature and reaction time from about 10 minutes to 3 hours.

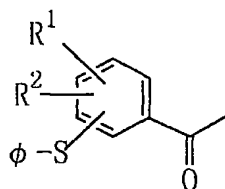
[Reaction Scheme-9]



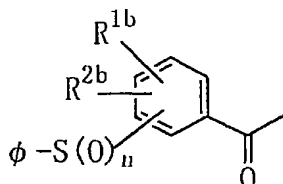
wherein R^1 , R^2 and R^4 are as defined above, ϕ is lower alkyl, n is 1 or 2, R^{1b} and R^{2b} are the same or different

-24-

and independently represent hydrogen, lower alkoxy, halogen, nitro, lower alkyl, halogen-substituted lower alkyl, phenyl, phenoxy, lower alkanoyloxy, hydroxy, lower alkylthio, lower alkylsulfinyl or lower alkylsulfonyl, R^{5c} represents hydrogen or a group represented by



wherein R^1 , R^2 and ϕ are as defined above, and R^{5d} is hydrogen or a group represented by



wherein R^{1b} , R^{2b} , n and ϕ are as defined above.

The oxidation reaction of the compound (1u) can be carried out in an inert solvent such as acetic acid, dichloromethane or carbon tetrachloride using an oxidizing agent such as hydrogen peroxide, *m*-chloroperbenzoic acid or sodium periodate. To provide lower alkylsulfinyl ($n=1$) by oxidation, the oxidizing agent is used in an equimolar to slightly excessive

-25-

amount relative to the starting compound and the reaction is carried out at about 0°C to room temperature for about 15 minutes to 10 hours. To provide lower alkylsulfonyl (n=2), the oxidation reaction is carried out at about 0°C to reflux temperature for about 15 minutes to 10 hours, using the oxidizing agent in an amount of at least 2 equivalents relative to the starting compound and optionally using a catalyst such as sodium tungstenate.

The objective compound (1v) wherein n=2 (sulfonyl compound) can also be obtained by re-oxidizing the above obtained compound wherein n=1 (sulfinyl compound) under any of the two reaction conditions.

The objective compounds in the steps of the above Reaction Schemes can be easily isolated and purified by conventional separation means, such as adsorption chromatography, preparative thin-layer chromatography, recrystallization, solvent extraction and the like.

The compounds of the invention can be converted into pharmaceutically acceptable acid addition salts, which are also included in the scope of the invention. Examples of useful acids to form such salts are hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid and like inorganic acids; and oxalic acid, fumaric acid, maleic acid, tartaric acid, citric acid, p-

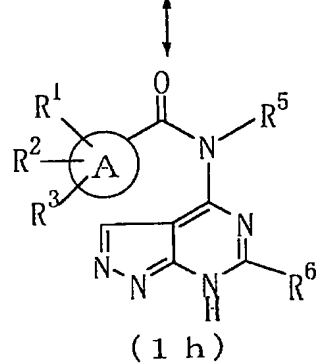
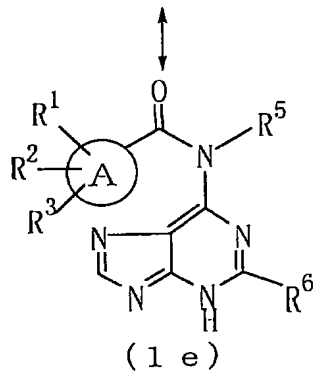
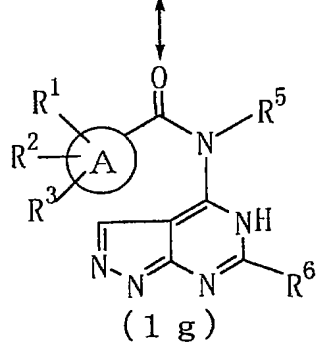
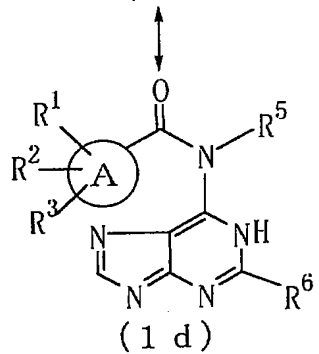
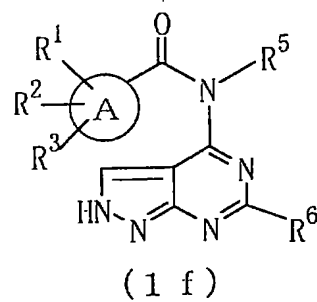
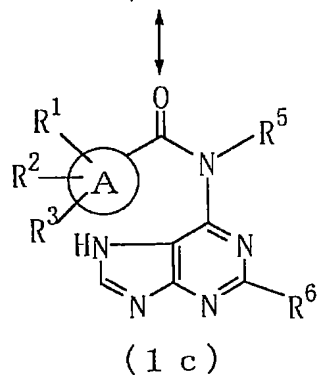
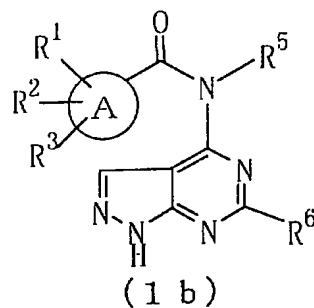
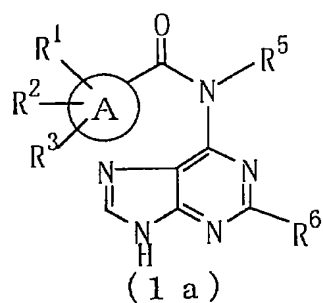
-26-

toluenesulfonic acid and like organic acids. The reaction for forming such an acid addition salt can be carried out by a conventional method.

The compounds of the invention wherein R⁵ is hydrogen can be converted, by conventional methods, to sodium salts, potassium salts or like alkali metal salts, calcium salts, magnesium salts or like alkali earth metal salts, other copper salts, etc. These salts are also included in the scope of the invention.

Of the compounds of the invention, the compounds (1a) and (1b) may have resonance structures (1c)-(1e) and (1f)-(1h) shown below and thus can be represented by any of these formulas.

-27-



-28-

The compounds of the invention are made into general dosage forms of pharmaceutical compositions using suitable pharmaceutically acceptable carriers. Examples of useful pharmaceutically acceptable carriers are conventional diluents or excipients such as fillers, volume builders, binders, humectants, disintegrators, surfactants, lubricants and the like. Carriers for use are suitably selected according to the desired unit dosage forms.

A suitable unit dosage form can be selected from a wide variety of forms according to the intended medical treatment. Typical examples are tablets, pills, powders, solutions, suspensions, emulsions, granules, capsules, suppositories, injections (solutions, suspensions, etc.), ointments and the like.

The tablets can be molded using, as pharmaceutically acceptable carriers, excipients such as lactose, sucrose, sodium chloride, glucose, urea, starch, calcium carbonate, kaolin, crystalline cellulose, silicic acid and potassium phosphate; binders such as water, ethanol, propanol, simple syrup, glucose syrup, starch solution, gelatin solution, carboxymethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, methyl cellulose and polyvinyl pyrrolidone; disintegrators such as sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, low-

-29-

substituted hydroxypropyl cellulose, dry starch, sodium alginate, agar powder, laminaran powder, sodium hydrogen-carbonate and calcium carbonate; surfactants such as polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, sodium lauryl sulfate and stearyl monoglyceride; disintegration inhibitors such as sucrose, stearin, cacao butter and hydrogenated oil; absorption promoters such as quaternary ammonium base and sodium lauryl sulfate; humectants such as glycerin and starch; adsorbents such as starch, lactose, kaolin, bentonite and colloidal silicic acid; and lubricants such as purified talc, stearic acid salt, boric acid powder and polyethylene glycol.

If necessary, the tablets can further be coated with usual coating film to make them into sugar-coated tablets, gelatin-coated tablets, enteric tablets, film-coated tablets, double-layered tablets or multiple-layered tablets.

The pills can be made using, as pharmaceutically acceptable carriers, excipients such as glucose, lactose, starch, cacao butter, hydrogenated vegetable oil, kaolin and talc; binders such as gum arabic powder, tragacanth powder, gelatin and ethanol; and disintegrators such as laminaran and agar.

The suppositories can be molded using, as pharmaceutically acceptable carriers, polyethylene

-30-

glycol, cacao butter, higher alcohols or their esters, gelatin, semisynthetic glycerides and the like.

The capsules are usually manufactured in a conventional manner by blending the compound of the invention with pharmaceutically acceptable carriers as mentioned above and encapsulating the mixture into hard gelatin capsule shells, soft capsule shells, etc.

When the compound of the invention is to be provided in an injectable form such as solution, emulsion or suspension, the preparation is preferably sterilized and rendered isotonic with respect to the blood. As the diluent for use in such a preparation, water, ethyl alcohol, macrogols, propylene glycol, ethoxylated isostearyl alcohol, polyoxyisostearyl alcohol, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, etc. can be mentioned. In this operation, a sufficient amount of sodium chloride, glucose, glycerin or the like may be added to the pharmaceutical composition to provide an isotonic solution. Conventional solubilizers, buffers, anesthetics, etc. may also be added.

Further, coloring agents, preservatives, aromatics, flavors, sweeteners or other medicines may be optionally incorporated in the pharmaceutical composition.

The ointments in the form of pastes, creams,

-31-

gels, etc. can be manufactured using diluents such as white vaseline, paraffin, glycerin, cellulose derivatives, polyethylene glycol, silicone and bentonite.

The proportion of the compound of the invention (as an active ingredient compound) in the pharmaceutical composition is not critical and can be selected from a broad range. It is generally preferable that the compound account for about 1 to 70 weight % of the final composition.

There is no limitation on methods for administering the pharmaceutical compositions of the invention. Thus, a proper method can be selected according to the dosage form, patient's age, sex and other conditions, severity of disease, etc. For example, the tablets, pills, solutions, suspensions, emulsions, granules and capsules are administered by the oral route. The injections are administered singly or in admixture with glucose, amino acid or like conventional infusions by the intravenous route or, if necessary, administered singly by the intramuscular, intradermal, subcutaneous or intraperitoneal route. The suppositories are administered intrarectally.

The dosage of the pharmaceutical composition is suitably selected according to the intended use, patient's age, sex and other conditions, severity of

-32-

disease, etc. The dosage of the compound of the invention as the active ingredient is preferably about 0.5-20 mg per kg body weight a day, and this amount can be administered once or in 2-4 divided doses a day.

BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION

The present invention will be described below in more detail with reference to Reference Examples and Examples. Preparation examples of the starting compounds for the compounds of the invention are shown as Reference Examples, and preparation examples of the compounds of the inventions as Examples.

Reference Example 1

Preparation of 4-amino-2-n-butylthieno[3,2-d]pyrimidine

3.8 ml of n-pentanoic acid chloride was added to 50 ml of an anhydrous pyridine solution containing 5.0 g of methyl 3-aminothiophene-2-carboxylate at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 1 hour and further stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was concentrated, diluted with ethyl acetate and washed with 1N chloric acid, saturated aqueous sodium bicarbonate solution and saturated aqueous sodium chloride solution in this order. Ethyl acetate was distilled off under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (elution with n-hexane: ethyl acetate = 5:1) to provide 7.0 g of

-33-

methyl 3-pentanoylaminothiophene-2-carboxylate as a colorless oily compound.

To 5 ml of a dimethoxyethane solution containing 4.0 g of the compound obtained above was added 20 ml of 25% ammonia water. The mixture was sealed in a tube and heated at 100°C for 24 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and extracted with dichloromethane. The organic layer was collected and concentrated under reduced pressure. The crude crystals obtained were recrystallized from dichloromethane-n-hexane to provide 1.35 g of 5-n-butyl-7-hydroxythieno[3,2-d]pyrimidine as colorless crystals.

To 14 ml of a toluene solution containing 1.35 g of the crystals obtained were added 2.4 ml of phosphorus oxychloride and 1.3 ml of triethylamine. The mixture was stirred at 115°C for 12 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, poured into ice water and neutralized with sodium acetate and filtered through Celite. The filtrate was extracted with ethyl acetate. The organic layer was collected, washed with water and then with saturated aqueous sodium chloride solution and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (elution with n-hexane: ethyl acetate = 4:1) to provide 1.4 g of 5-n-butyl-7-chlorothieno[3,2-

-34-

d]pyrimidine as a colorless oily compound.

To 3 ml of a dimethoxyethane solution containing 1.4 g of the oily compound obtained was added 15 ml of 25% ammonia water. The mixture was sealed in a tube and heated at 80°C for 20 hours. After completion of the reaction, the reaction mixture was cooled with water. The crystals precipitated were collected by filtration, washed with water and then dried to provide 1.2 g of the objective compound as colorless crystals.

4-Amino-2-n-propylthieno[3,2-d]pyrimidine was prepared in a similar manner as above.

Reference Example 2

Preparation of 4-amino-6-n-butyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine

To 50 ml of an anhydrous DMF solution containing 5 g of 3-amino-4-cyanopyrazole was added 12 ml of trimethyl ortho-n-pentanoate. The mixture was stirred at 90°C for 20 minutes. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water and then with saturated aqueous sodium chloride solution and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (elution with n-hexane: ethyl acetate = 2:1) to provide 6.5 g of 4-cyano-3-[N-(1-methoxypentylidene)amino]pyrazole as a colorless oily compound.

-35-

To 6.5 g of the compound obtained above was added 50 ml of a methanol solution of ammonia (about 7%). The mixture was stirred at room temperature for 36 hours. After completion of the reaction, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was recrystallized from ethanol-n-hexane to provide 4.1 g of the objective compound as colorless crystals.

Reference Example 3

Preparation of 4-amino-2-benzyloxycarbonyl-6-n-butyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine

To 7.5 ml of an anhydrous DMF solution containing 750 mg of the compound obtained in Reference Example 2 were added 1.1 ml of triethylamine and 3.4 ml of benzyloxycarbonyl chloride (about 30% toluene solution) at 0°C, followed by stirring at 0°C for 1 hour. The reaction mixture was poured into ice water, and the crystals precipitated were collected by filtration and washed with diethyl ether. The crude crystals were purified by silica gel column chromatography (elution with chloroform: methanol = 40:1→10:1) and recrystallized from ethanol-n-hexane to provide 390 mg of the objective compound as colorless crystals.

Reference Examples 4 and 5

Preparation of 4-amino-2-benzyl-6-n-butyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine and 4-amino-1-benzyl-6-n-butyl-

-36-

1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine

Using the compound obtained in Reference Example 2, benzyl bromide and sodium hydride as a base, the procedure was carried out in a similar manner as in Reference Example 3. The crude product obtained was recrystallized from dichloromethane-diethyl ether to provide 4-amino-2-benzyl-6-n-butyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine as colorless crystals.

On the other hand, the mother liquor of recrystallization was concentrated and the residue was purified by column chromatography (elution with n-hexane: ethyl acetate = 2:3) and further recrystallized from diethyl ether-n-hexane to provide 4-amino-1-benzyl-6-n-butyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine as colorless crystals.

Reference Example 6

Preparation of 6-amino-2-n-butyl-9H-purine

To 24 ml of an anhydrous DMF solution containing 10 g of 4-amino-5-cyanoimidazole was added 24 ml of trimethyl ortho-n-pentanoate. The mixture was stirred at 90°C for 20 minutes. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (elution with ethyl acetate) and recrystallized from ethyl acetate-n-hexane to provide 17.7 g of 5-cyano-4-[N-(1-methoxypentylidene)amino]imidazole as colorless crystals.

-37-

To 15 g of the compound obtained above was added 100 ml of a methanol solution of ammonia (2N). The mixture was stirred at room temperature for 6 days. After completion of the reaction, the crystals precipitated were collected, washed with methanol and dried to provide 9.5 g of the objective compound as colorless crystals. The filtrate was concentrated and the residue was recrystallized from ethanol-n-hexane to provide 3.0 g of the objective compound as colorless crystals.

Reference Example 7

Preparation of 6-amino-9-benzyloxycarbonyl-2-n-butyl-9H-purine

To 100 ml of an anhydrous DMF solution containing 10 g of the compound obtained in Reference Example 6 were added 22 ml of triethylamine and 45 ml of benzyloxycarbonyl chloride (about 30% toluene solution) at 0°C, followed by stirring at 0°C for 5 hours. The reaction mixture was poured into ice water and extracted with chloroform. The chloroform layer was washed with saturated aqueous sodium chloride solution and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from chloroform-diethyl ether to provide 8.5 g of the objective compound as a colorless crystals. The mother liquor was concentrated and the residue was

-38-

purified by silica gel column chromatography (elution with chloroform: methanol = 20:1) and recrystallized from chloroform-diethyl ether to provide 2.4 g of the objective compound as colorless crystals.

Reference Example 8

Preparation of 6-amino-1-benzyl-2-n-butyl-1H-purine

5 g of 5-cyano-4-[N-(1-methoxypentylidene)amino]imidazole obtained in Reference Example 6 was dissolved in 50 ml of methanol, and 3.2 ml of benzylamine was added. The mixture was stirred at 50°C for 2 hours and allowed to stand for cooling. The crystals precipitated were collected by filtration and washed with diethyl ether to provide 6.2 g of the objective compound as colorless crystals.

Reference Example 9

Preparation of 6-amino-2-n-butyl-1-methyl-1H-purine

The procedure was carried out in a similar manner as in Reference Example 8 to provide the objective compound as colorless crystals.

Reference Example 10

Preparation of 6-amino-7-benzyl-2-n-butyl-7H-purine

Using 1-benzyl-4-amino-5-cyanoimidazole, the procedure was carried out in a similar manner as in Reference Example 6. The objective compound was obtained as colorless crystals.

Reference Example 11

Preparation of 6-amino-9-benzyl-2-n-butyl-9H-purine

Using 3-benzyl-4-amino-5-cyanoimidazole, the procedure was carried out in a similar manner as in Reference Example 6. The objective compound was obtained as colorless crystals.

Reference Example 12

Preparation of 4-amino-2-n-butylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

To 250 ml of an anhydrous DMF solution of 50 g of 3-aminopyrazole was added 120 ml of trimethyl ortho-n-pentanoate, followed by stirring at 70°C for 22 hours. After completion of the reaction, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (elution with dichloromethane: methanol = 50:1→20:1) to provide 60 g of 3-[N-(1-methoxypentylidene)amino]pyrazole as a colorless oily compound.

The above obtained compound, 60 g, was dissolved in 300 ml of methanol, followed by addition of 15.3 g of cyanamide. The mixture was stirred at 60°C for 17 hours. After completion of the reaction, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (elution with dichloromethane: methanol = 50:1), and

-40-

further recrystallized from diisopropyl ether to provide 36.4 g of the objective compound as colorless crystals. The mother liquor of recrystallization was purified in a similar manner as above to provide 7 g of the objective compound as crystals.

Reference Example 13

Preparation of 4-amino-2-phenylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

The procedure was carried out in a similar manner as in Reference Example 12 to provide the objective compound as colorless crystals.

Reference Examples 14-20

The procedure was carried out in a similar manner as in Reference Example 12 to provide the following compounds as crystals.

Reference Example 14

4-Amino-2-methylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Reference Example 15

4-Amino-2-ethylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Reference Example 16

4-Amino-2-n-propylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Reference Example 17

4-Amino-2-n-pentylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Reference Example 18

4-Amino-2-benzylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

-41-

Reference Example 19

4-Amino-2-n-butyl-8-phenylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Reference Example 20

4-Amino-2-n-butyl-8-(4-phenylthiophenyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine

Example 1

Preparation of N-(2-n-butylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-3,4,5-trimethoxybenzamide

To 4 ml of an anhydrous pyridine solution containing 200 mg of the compound obtained in Reference Example 1 was added 270 mg of 3,4,5-trimethoxybenzoyl chloride at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 1 hour and further stirred at room temperature for 3 days. The reaction mixture was diluted with chloroform, washed with 10% hydrochloric acid, saturated aqueous sodium bicarbonate solution and saturated aqueous sodium chloride solution in this order and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (elution with n-hexane: ethyl acetate = 3:2), and further recrystallized from n-hexane to provide 160 mg of the objective compound as colorless crystals. Table 1 shows the structure and melting point of the compound obtained.

Examples 2-8

-42-

The compounds set forth in Table 1 were prepared in a similar manner as in Example 1. Table 1 shows the structures and melting points of the compounds obtained. As regards the oily compounds, ¹H-NMR spectral data (δ : ppm; solvent: CDCl₃; inner standard: tetramethylsilane) are shown.

Example 9

Preparation of N-(2-n-butyl-9H-purin-6-yl)-3,4,5-trimethoxybenzamide

To 50 ml of an anhydrous pyridine solution containing 5 g of the compound obtained in Reference Example 7 was added 5.3 g of 3,4,5-trimethoxybenzoyl chloride at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 2 hours and further stirred at room temperature for 5 days. The reaction mixture was diluted with chloroform, washed with 10% hydrochloric acid and then with 5% aqueous sodium hydroxide solution. The aqueous layer was collected, neutralized with 10% hydrochloric acid and extracted with chloroform. The chloroform layer was collected, washed with water and then with saturated aqueous sodium chloride solution and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (elution with chloroform: methanol = 50:1→20:1) and recrystallized from dichloromethane-diethyl ether to provide 2.7 g of the objective compound

-43-

as colorless crystals. Table 1 shows the structure and melting point of the compound obtained.

Example 10

Preparation of N-(6-n-butyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3,4,5-trimethoxybenzamide

To 2 ml of an anhydrous pyridine solution containing 100 mg of the compound obtained in Reference Example 3 was added 106 mg of 3,4,5-trimethoxybenzoyl chloride at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 1 hour and further stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with 10% hydrochloric acid, saturated aqueous sodium bicarbonate solution and saturated aqueous sodium chloride solution in this order and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (elution with chloroform: ethyl acetate = 1:1) and further recrystallized from dichloromethane-n-hexane to provide 150 mg of colorless crystals.

The crystals obtained were dissolved in 10 ml of ethanol, and 20 mg of 10% palladium-carbon was added. In a hydrogen gas atmosphere, the mixture was stirred at room temperature overnight. Palladium-carbon was filtered off using Celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was

-44-

purified by silica gel column chromatography (elution with chloroform: methanol = 50:1) and further recrystallized from ethyl acetate-n-hexane to provide 60 mg of the objective compound as colorless crystals. Table 1 shows the structure and melting point of the compound obtained.

Examples 11 and 12

Preparation of N-(9-benzyl-2-n-butyl-9H-purin-6-yl)-3,4,5-trimethoxybenzamide and N-(9-benzyl-2-n-butyl-9H-purin-6-yl)-N-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-3,4,5-trimethoxybenzamide

To 30 ml of an anhydrous pyridine solution containing 1.5 g of the compound obtained in Reference Example 11 was added 1.85 g of 3,4,5-trimethoxybenzoyl chloride at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 6 days. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, washed with 10% hydrochloric acid, saturated aqueous sodium bicarbonate solution, water and saturated aqueous sodium chloride solution in this order and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (elution with dichloromethane: methanol = 100:1→50:1). The former fraction was recrystallized from n-hexane to provide 0.75 g of N-(9-benzyl-2-n-butyl-9H-purin-6-yl)-N-(3,4,5-

WO97/46560

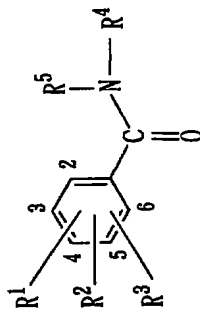
Supplied by Rising Sun Communications Ltd.

<http://www.risingsun.co.uk>

..... ..

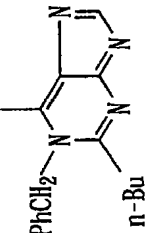
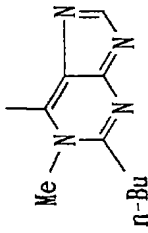
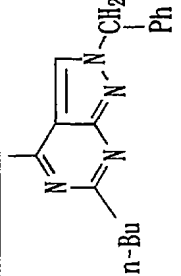
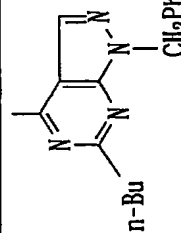
-45-

trimethoxybenzoyl)-3,4,5-trimethoxybenzamide as colorless crystals. The latter fraction was recrystallized from n-hexane to provide 0.72 g of N-(9-benzyl-2-n-butyl-9H-purin-6-yl)-3,4,5-trimethoxybenzamide as colorless crystals. Table 1 shows the structures and melting points of the compounds obtained.



Me=Methyl group, n-Bu=n-Butyl group, Ph=Phenyl group

Example	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting Point (°C)
1	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	95 – 97
2	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	185 – 187

Example	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting point (°C)
3	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	Oil ¹ H-NMR
4	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	159 - 161
5	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	217 - 219 Hydrochloride
6	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	46 - 48

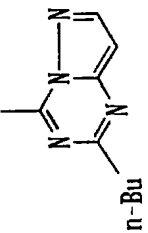
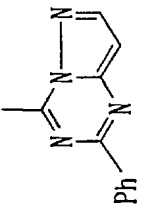
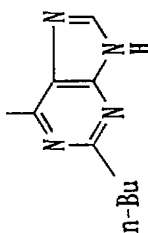
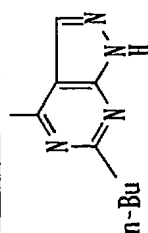
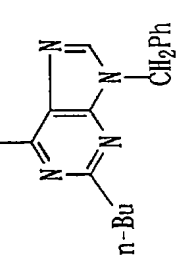
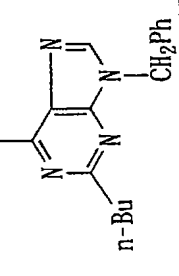
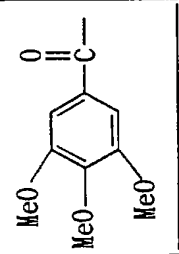
Example	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting point (°C)
7	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	124 - 126
8	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	174 - 176
9	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	132 - 134
10	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	151 - 153

Table 1 (continued)

Example	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting point (°C)
1 1	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	9 2 - 9 4
1 2	3-OMe	4-OMe	5-OMe			1 1 2 - 1 1 4

-50-

¹H-NMR data on the compound of Example 3 shown in Table 1 are presented below.

0.90 (3H, t, J = 7.2), 1.3-1.5 (2H, m),
1.8-1.9 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 7.7),
3.62 (6H, s), 3.86 (3H, s), 5.6-6.2 (2H, brs),
7.18 (2H, d, J = 6.9), 7.2-7.4 (5H, m),
8.13 (1H, s), 12.3-12.5 (1H, brs).

Examples 13-53

The compounds set forth in Table 2 were prepared in a similar manner as in Example 1. Table 2 shows the structures and melting points of the compounds obtained. As regards the oily compounds, ¹H-NMR spectral data (δ: ppm; solvent: DMSO-d₆; inner standard: tetramethylsilane) are shown.

Example 54

Preparation of N-(2-n-butylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl)-2-methylsulfinylbenzamide

To 18 ml of an acetic acid solution containing 1.2 g of the compound obtained in Example 47 was added 0.44 ml of 30% aqueous hydrogen peroxide solution. The mixture was stirred at room temperature for 4 hours. After completion of the reaction, the reaction mixture was neutralized with 10% aqueous sodium hydroxide solution and extracted with dichloromethane. The organic layer was collected, washed with water and then with

-51-

saturated aqueous sodium chloride solution and concentrated under reduced pressure. Diethyl ether was added to the residue and the crystals precipitated were collected by filtration. The crude crystals were recrystallized from dichloromethane-diethyl ether to provide 0.48 g of the objective compound as colorless crystals. Table 2 shows the structure and melting point of the compound obtained.

Example 55

Preparation of N-(2-n-butylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl)-2-methylsulfonylbenzamide

To 10 ml of a chloroform solution containing 1.0 g of the compound obtained in Example 54 was added dropwise 15 ml of a chloroform solution containing 1.44 g of methachloroperbenzoate at -78°C. The mixture was stirred at -78°C for 45 minutes and further stirred at 0°C for 1 hour. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, washed with aqueous sodium bicarbonate solution and then with saturated aqueous sodium chloride solution and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (elution; chloroform → chloroform : methanol = 40:1) and recrystallized from ethyl acetate-n-hexane to provide 0.95 g of the objective compound as colorless crystals. Table 2 shows the structure and melting point of the

-52-

compound obtained.

Example 56

Preparation of N-(2-n-butylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl)-2-hydroxybenzamide

To 15 ml of an ethanol suspension containing 1.5 g of the compound obtained in Example 44 was added 2.0 ml of 10% aqueous sodium hydroxide solution at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 1 hour. To the reaction mixture were added 2.2 ml of 10% hydrochloric acid and 80 ml of water. The crystals precipitated were collected by filtration, washed with water and recrystallized from 60% ethanol hydrate to provide 1.12 g of the objective compound as colorless crystals. Table 2 shows the structure and melting point of the compound obtained.

Example 57

Preparation of N-(2-n-butylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl)-4-hydroxybenzamide

Using the compound obtained in Example 46, the objective compound was prepared in a similar manner as in Example 56. Table 2 shows the structure and melting point of the compound obtained.

Example 58

Preparation of N-(8-bromo-2-n-butylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl)-3,4,5-trimethoxybenzamide

1.0 g of the compound obtained in Example 7 was

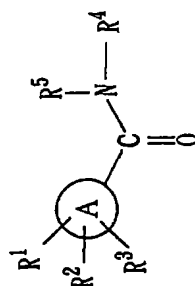
-53-

dissolved in 20 ml of 1,2-dimethoxyethane-water (3:1). After addition of 0.51 g of NBS at 0°C, the mixture was stirred at 0°C for 1 hour. The reaction mixture was diluted with water and the crystals precipitated were collected by filtration. The crude crystals obtained were washed with water and recrystallized from methanol-water to provide 0.94 g of the objective compound as colorless crystals. Table 2 shows the structure and melting point of the compound obtained.

Examples 59-62

The compounds shown as Examples 59-62 in Table 2 were isolated from the former fractions of silica gel column chromatography in Examples 7, 13, 14 and 25 respectively. Table 2 shows the structures and melting points of the compounds obtained.

TABLE 2



Me=Methyl group, Et=Ethyl group, n-Pr.=n-Propyl group, n-Bu=n-Butyl group,

t-Bu=t-Butyl group, n-Pe=n-Pentyl group, Ac=Acetyl group, Ph=Phenyl group

Example	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting point (°C)
1 3		2-CF ₃	H	H		H	> 112 (decomposition) Na salt
1 4		2-Cl	H	H		H	> 63 (decomposition) Na salt

Table 2 (continued)

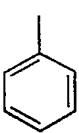
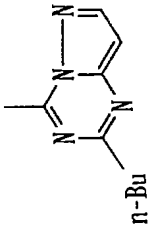
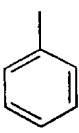
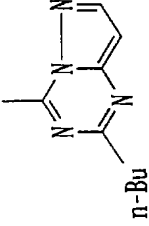
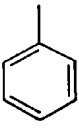
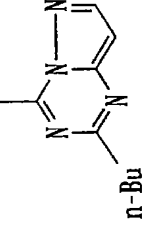
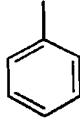
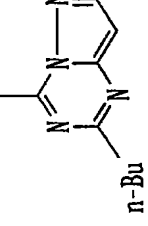
Example	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting point (°C)
15		2-Cl	4-Cl	H		H	100-102
16		2-OMe	H	H		H	119-121
17		3-Cl	H	H		H	116-118
18		4-Cl	H	H		H	74-76

Table 2 (continued)

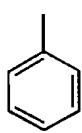
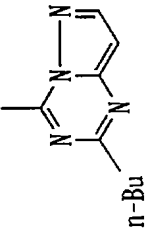
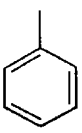
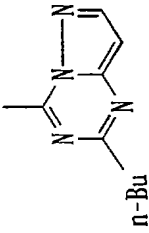
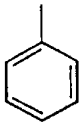
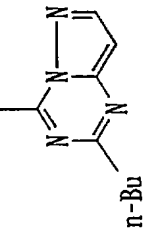
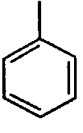
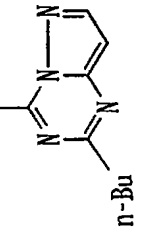
Example	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting point (°C)
19		3-F	H	H		H	96-98
20		H	H	H		H	82-84
21		3-OMe	H	H		H	75-77
22		4-OMe	H	H		H	91-93

Table 2 (continued)

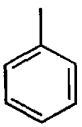
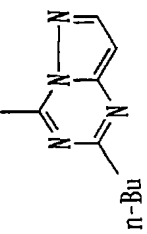
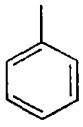
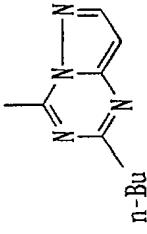
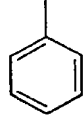
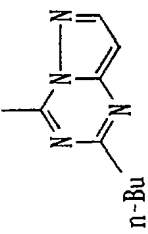
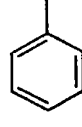
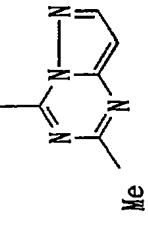
Example	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting point (°C)
2 3		2-Cl	5-Cl	H		H	> 134 (decomposition) Hydrochloride
2 4		2-Br	H	H		H	> 135 (decomposition) Hydrochloride
2 5		2-NO ₂	H	H		H	89 - 91
2 6		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	165 - 167

Table 2 (continued)

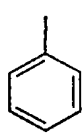
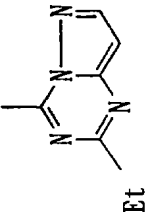
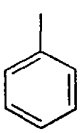
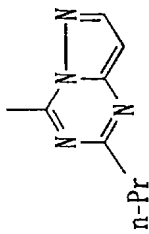
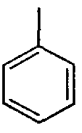
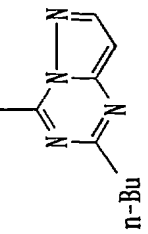
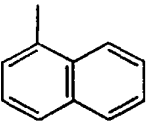
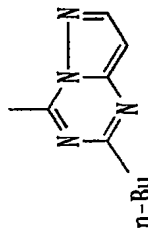
Example	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting point (°C)
27		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	148-150
28		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	145-147
29		4-t-Bu	H	H		H	96-98
30		H	H	H		H	100-102

Table 2 (continue)


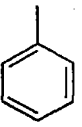
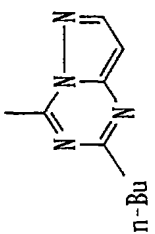
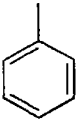
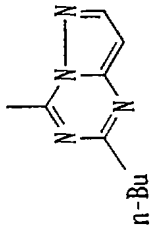
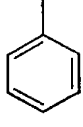
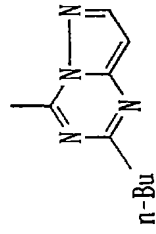
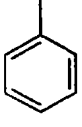
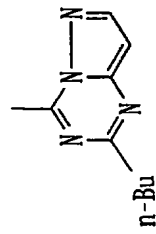
Example		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting point (°C)
3 1		4-CF ₃	H	H		H	90 - 92
3 2		2-OMe	4-OMe	H		H	136 - 138
3 3		2-OMe	3-OMe	4-OMe		H	142 - 144
3 4		4-Ph	H	H		H	119 - 121

Table 2 (continued)

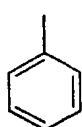
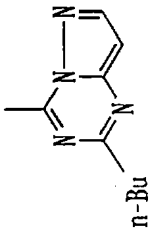
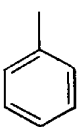
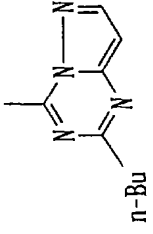
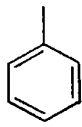
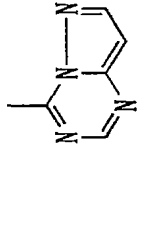
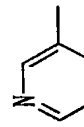
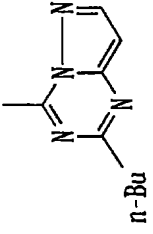
Example	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting point (°C)
3 5		2-OPh	H	H		H	147 - 149
3 6		4-O-n-Bu	H	H		H	116 - 118
3 7		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	213 - 215
3 8		H	H	H		H	76 - 78

Table 2 (continued)

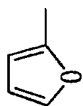
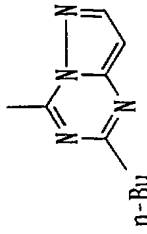
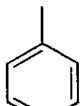
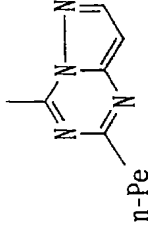
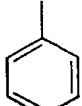
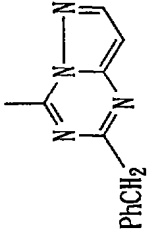
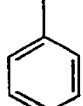
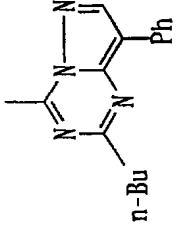
Example	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting point (°C)
39		H	H	H		H	100-102
40		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	115-117
41		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	164-166
42		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	150-152

Table 2 (continued)

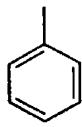
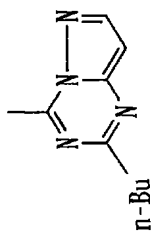
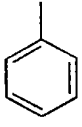
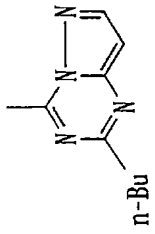
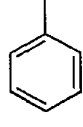
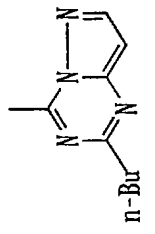
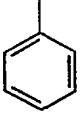
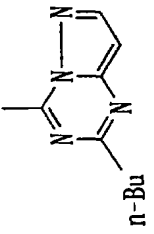
Example	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting point (°C)
4 3		2-Me	H	H		H	Oil ¹ H-NMR
4 4		2-OAc	H	H		H	1 2 3 - 1 2 5
4 5		3-Cl	4-Cl	H		H	1 1 3 - 1 1 5
4 6		4-OAc	H	H		H	1 4 0 - 1 4 2

Table 2 (continued)


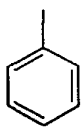
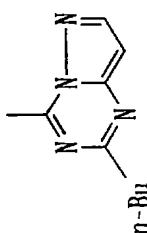
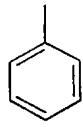
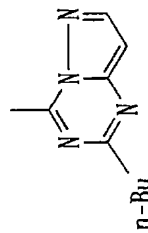
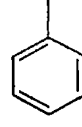
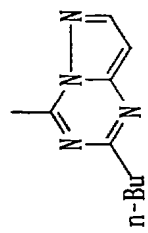
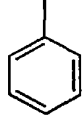
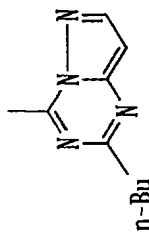
Example		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting point (°C)
47		2-SMe	H	H		H	111-113
48		2-OEt	H	H		H	153-155
49		3-OMe	4-OMe	H		H	113-115
50		2-OMe	3-OMe	H		H	147-149

Table 2 (continued)

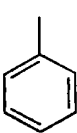
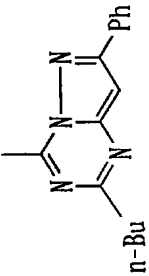
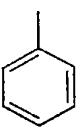
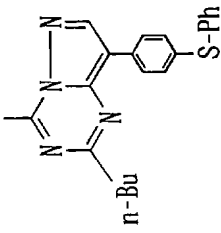
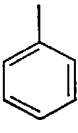
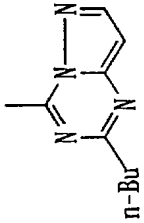
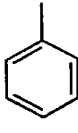
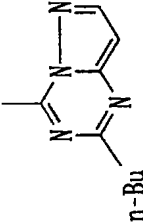
Example	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting point (°C)
5 1		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	172-174
5 2		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	150-152
5 3		3-Me	H	H		H	76-78
5 4		2-SOMe	H	H		H	168-170

Table 2 (continued)

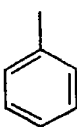
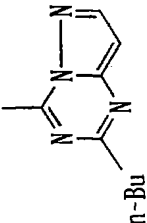
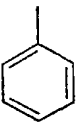
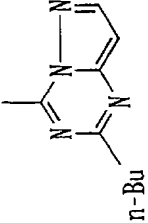
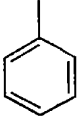
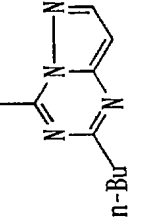
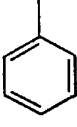
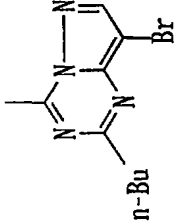
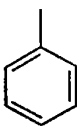
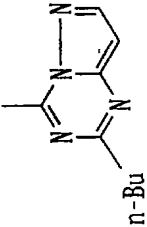
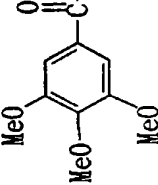
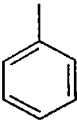
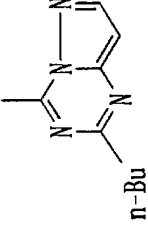
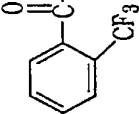
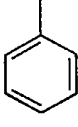
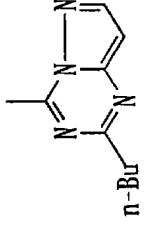
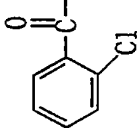
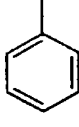
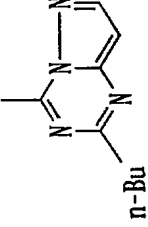
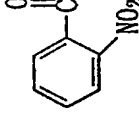
Example	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting point (°C)
5 5		2-SO ₂ Me	H	H		H	105-107
5 6		2-OH	H	H		H	125-127
5 7		4-OH	H	H		H	169-171
5 8		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	160-162

Table 2 (continued)

Example	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting point (°C)
59		3-OMe	4-OMe	5-OMe			93 - 95
60		2-CF ₃	H	H			128 - 130
61		2-Cl	H	H			90 - 92
62		2-NO ₂	H	H			146 - 148

-67-

¹H-NMR data on the compound of Example 43 shown in Table 2 are presented below.

0.88 (3H, t, J = 7.4), 1.2-1.4 (2H, m),
1.5-1.7 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.66 (2H, t,
J = 6.9), 6.55 (1H, d, J = 2.0), 7.2-7.4 (2H, m),
7.43 (1H, t, J = 7.4), 7.62 (1H, d, J = 6.9),
8.21 (1H, d, J = 2.0), 11.6-11.9 (1H, brs).

Examples 63-75

The compounds set forth in Table 3 were prepared in a similar manner as in Example 1. Table 3 shows the structures and melting points of the compounds obtained.

Examples 76-82

The compounds shown as Examples 76-82 in Table 3 were isolated from the former fractions of silica gel chromatography in Examples 63-64 and 68-72 respectively. Table 3 shows the structures and melting points of the compounds obtained.

Example 83

Using the compound obtained in Example 75, the compound shown in Table 3 was prepared in a similar manner as in Example 56. Table 3 shows the structure and melting point of the compound obtained.

Examples 84-120

The following compounds can be prepared by

-68-

subjecting suitable starting materials to similar reactions as in Reference Examples or Examples.

Example 84

N-(2-n-butylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-1-naphthoylamide

Example 85

N-(2-n-butyl-9H-purin-6-yl)-1-naphthoylamide

Example 86

N-(1-benzyl-6-n-butyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-naphthoylamide

Example 87

N-(8-bromo-2-n-butylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl)-1-naphthoylamide

Example 88

N-(2-n-butylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)nicotinamide

Example 89

N-(2-n-butyl-9H-purin-6-yl)nicotinamide

Example 90

N-(1-benzyl-6-n-butyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)nicotinamide

Example 91

N-(8-bromo-2-n-butylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl)nicotinamide

Example 92

-69-

N-(2-n-butylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-2-furancarboxamide

Example 93

N-(2-n-butyl-9H-purin-6-yl)-2-furancarboxamide

Example 94

N-(1-benzyl-6-n-butyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-furancarboxamide

Example 95

N-(8-bromo-2-n-butylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl)-2-furancarboxamide

Example 96

N-(1-benzyl-6-n-butyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-chlorobenzamide

Example 97

N-(2-benzyl-6-n-butyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-chlorobenzamide

Example 98

N-(9-benzyl-2-n-butyl-9H-purin-6-yl)-3-chlorobenzamide

Example 99

N-(7-benzyl-2-n-butyl-7H-purin-6-yl)-3-chlorobenzamide

Example 100

N-(1-benzyl-6-n-butyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-methoxybenzamide

-70-

Example 101

N-(2-benzyl-6-n-butyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-methoxybenzamide

Example 102

N-(9-benzyl-2-n-butyl-9H-purin-6-yl)-2-methoxybenzamide

Example 103

N-(7-benzyl-2-n-butyl-7H-purin-6-yl)-2-methoxybenzamide

Example 104

N-(2-n-butyl-7-phenylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl)-3-chlorobenzamide

Example 105

N-(2-n-butyl-7-phenylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl)-2-methoxybenzamide

Example 106

N-(2-n-butyl-8-phenylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl)-3-chlorobenzamide

Example 107

N-(2-n-butyl-8-phenylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl)-2-methoxybenzamide

Example 108

N-[2-n-butyl-8-(4-phenylthiophenyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl]-3-chlorobenzamide

Example 109

-71-

N-[2-n-butyl-8-(4-phenylthiophenyl)pyrazolo[1,5-a]-
1,3,5-triazin-4-yl]-2-methoxybenzamide

Example 110

N-(9-benzyl-2-n-butyl-9H-purin-6-yl)-1-
naphthoylamide

Example 111

N-(9-benzyl-2-n-butyl-9H-purin-6-yl)nicotinamide

Example 112

N-(9-benzyl-2-n-butyl-9H-purin-6-yl)-2-
furancarboxamide

Example 113

N-(7-benzyl-2-n-butyl-7H-purin-6-yl)-1-
naphthoylamide

Example 114

N-(7-benzyl-2-n-butyl-7H-purin-6-yl)nicotinamide

Example 115

N-(7-benzyl-2-n-butyl-7H-purin-6-yl)-2-
furancarboxamide

Example 116

N-(2-benzyl-6-n-butyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-
yl)-1-naphthoylamide

Example 117

N-(2-benzyl-6-n-butyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-
yl)nicotinamide

Example 118

WO97/46560

Supplied by Rising Sun Communications Ltd.

<http://www.risingsun.co.uk>

-72-

N-(2-benzyl-6-n-butyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-furancarboxamide

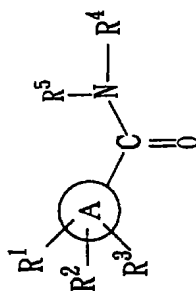
Example 119

N-(8-bromo-2-n-butylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl)-3-chlorobenzamide

Example 120

N-(8-bromo-2-n-butylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl)-2-methoxybenzamide

Table 3



Me=Methyl group, Et=Ethyl group, n-Pr =n-Propyl group, n-Bu=n-Butyl group,

t-Bu=t-Butyl group, n-Pe=n-Pentyl group, Ac=Acetyl group, Ph=Phenyl group


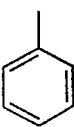
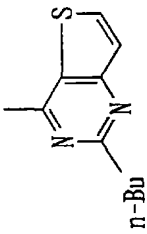
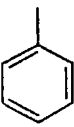
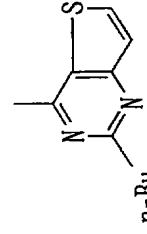
Example		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting point (°C)
6 3		H	H	H		H	9 7 - 9 9
6 4		2-Cl	H	H		H	9 9 - 1 0 1

Table 3 (continued)

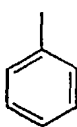
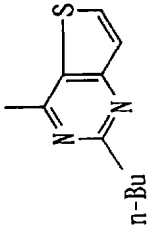
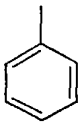
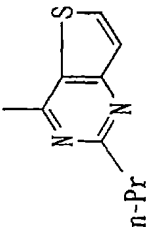
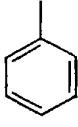
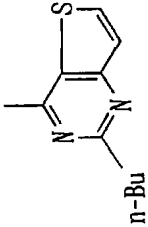
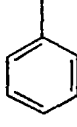
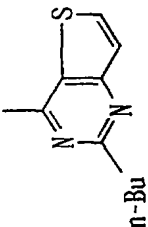
Example	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting point (°C)
6 5		2-OMe	H	H		H	122-124
6 6		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	86-88
6 7		2-Cl	4-Cl	H		H	139-141
6 8		3-Cl	H	5-OMe		H	74-76

Table 3 (continued)


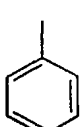
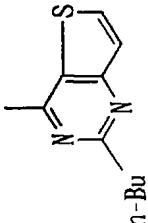
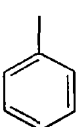
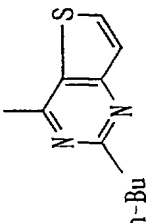
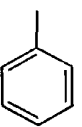
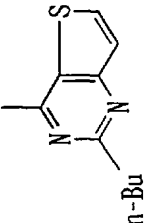
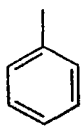
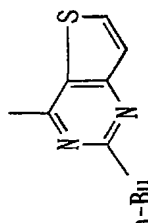
Example		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting point (°C)
69		4-Cl	H	H		H	129-131
70		3-OMe	H	H		H	117-119
71		4-OMe	H	H		H	100-102
72		2-CF ₃	H	H		H	155-157

Table 3 (continued)

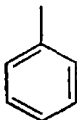
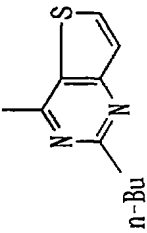
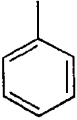
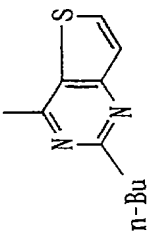
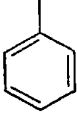
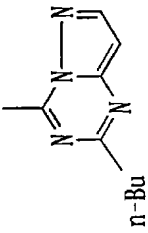
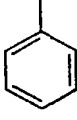
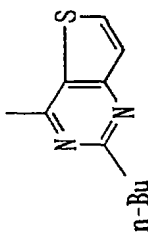
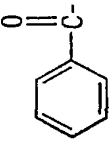
Example	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting point (°C)
7 3		2-OMe	3-OMe	4-OMe		H	100-102
7 4		2-SMe	H	H		H	123-125
7 5		2-OAc	3-OMe	H		H	114-117
7 6		H	H	H			155-157

Table 3 (continued)

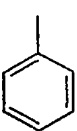
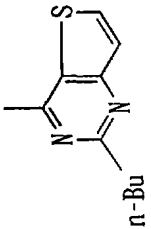
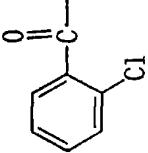
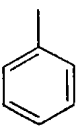
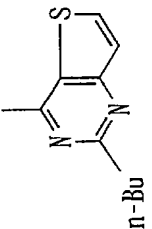
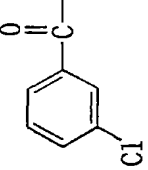
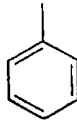
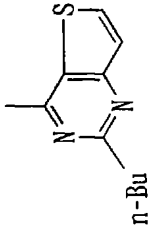
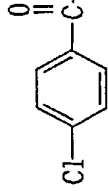
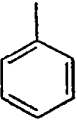
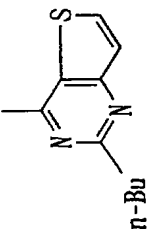
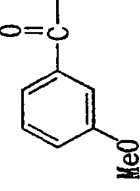
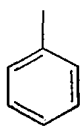
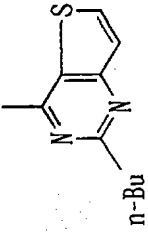
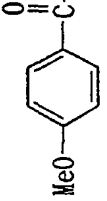
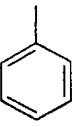
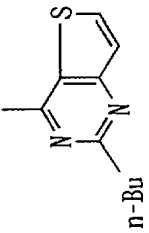
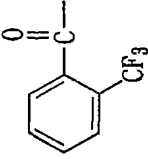
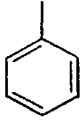
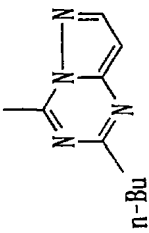
Example	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting point (°C)
77		2-Cl	H	H			111-113
78		3-Cl	H	H			142-144
79		4-Cl	H	H			186-188
80		3-OMe	H	H			134-136

Table 3 (continued)

Example	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Melting Point (°C)
8 1		4-OMe	H	H			140 - 142
8 2		2-CF ₃	H	H			133 - 135
8 3		2-OH	3-OMe	H		H	163 - 165

-79-

Pharmacological Test Example 1

Using 6-week-old male S.D. rats ($n = 7/\text{group}$), the pain threshold of each rat's left hind paw was determined using Analgesy-Meter (product of Unicom) in accordance with the Randall-Sellitto method [Randall, L.O. and Sellitto, J.J., Arch. Int. Pharmacodyn., 111, 409 (1957)]. The value thus obtained was termed "pre-value".

One hour after measurement of the pre-value, a 5% gum arabic suspension containing the active ingredient compound of the invention was orally administered to the rats of the test group in an amount of 10 ml/kg so that the dosage of the active ingredient compound of the invention was 10 mg/kg, whereas a 5% gum arabic suspension (not containing the active ingredient compound of the invention) was orally administered to the rats of the control group in an amount of 10 ml/kg. One hour later, an aqueous physiological saline solution containing substance P (25 ng/0.1 ml) was subcutaneously injected into the left hind paw of each rat.

The pain threshold of each rat's left hind paw was determined in the same manner as above at a predetermined interval from the time of the substance P injection. The value thus obtained was termed "post-value".

-80-

The recovery (%) of the pain threshold was calculated from post-values and pre-values of the rats in each group, by means of the following formula.

Recovery of pain threshold (%) =

$$\frac{(\text{Test group average post-value}) - (\text{Control group average post-value})}{(\text{Control group average pre-value}) - (\text{Control group average post-value})} \times 100$$

The results (the highest recovery %) are shown in Table 4.

-81-

Table 4

Example No.	Recovery (%)	Time from substance P injection (minutes later)
1	69.2	60
7	39.3	15
14	54.1	60
15	83.2	30
16	47.9	30
17	74.7	60
21	34.4	60
33	57.7	60
34	41.8	30
44	56.8	60
47	50.0	30
48	68.5	30
59*	30.5	60
61	35.9	60
64	63.7	30
66	31.3	30
70	30.4	30

*: administration amount = 1 mg/kg

Table 4 clearly shows that the compounds of the invention have high analgesic activity.

Formulation Example 1 Manufacture of tablets

Tablets (1000 tablets) for oral administration, each containing as an active ingredient 5 mg of the

-82-

compound obtained in Example 1, were manufactured according to the following formula:

Compound of the invention obtained in Example 1	5 g
Lactose (Japanese pharmacopoeia: JP)	50 g
Corn starch (JP)	25 g
Crystalline cellulose (JP)	25 g
Methyl cellulose (JP)	1.5 g
Magnesium stearate (JP)	1 g

More specifically, the compound of the invention obtained in Example 1, lactose, corn starch and calcium carboxymethyl cellulose were fully blended and granulated using an aqueous methyl cellulose solution. The granulated mixture was passed through a 24-mesh sieve, and the granules under the sieve were mixed with magnesium stearate and compression-molded into the objective tablets.

Formulation Example 2 Manufacture of capsules

Two-piece hard gelatin capsules (1000 units) for oral administration, each containing as an active ingredient 10 mg of the compound obtained in Example 7, were manufactured according to the following formula:

Compound of the invention obtained in Example 7	10 g
Lactose (JP)	80 g
Corn starch (JP)	30 g
Talc (JP)	5 g

WO97/46560

Supplied by Rising Sun Communications Ltd.

<http://www.risingsun.co.uk>

-83-

Magnesium stearate (JP) 1 g

More specifically, the above ingredients were finely pulverized and blended to give a homogeneous composition. This composition was filled into proper-sized capsule shells for oral administration to provide the objective encapsulated composition.

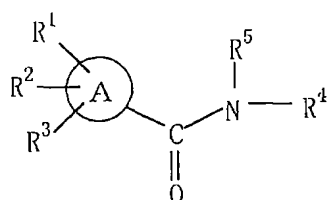
Industrial Applicability

The amide derivatives of the present invention have highly potent analgesic effects and are useful as analgesics in the field of medicine.

-84-

CLAIMS:

1. An amide derivative represented by the formula,

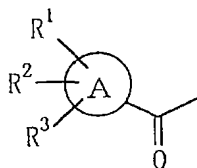


wherein ring A represents a benzene ring, a naphthalene ring, a pyridine ring or a furan ring;

when ring A is other than a benzene ring, R^1 , R^2 and R^3 are all hydrogen atoms, and when ring A is a benzene ring, R^1 , R^2 and R^3 are the same or different and independently represent hydrogen, lower alkoxy, halogen, nitro, lower alkyl, halogen-substituted lower alkyl, phenyl, phenoxy, lower alkanoyloxy, hydroxy, lower alkylthio, lower alkyl sulfinyl or lower alkyl sulfonyl; R^4 represents a heterocyclic group selected from the group consisting of (1) a lower alkyl-substituted thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl group, (2) a pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl group optionally having one or two substituents selected from the group consisting of lower alkyl, phenyl, phenyl(lower)alkyl, phenylthiophenyl and halogen, (3) a pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl group which

-85-

has a lower alkyl group at the 6-position and one of whose nitrogen atoms may have a phenyl(lower)alkyl group as a substituent, and (4) a purin-6-yl group which has a lower alkyl group at the 2-position and one of whose nitrogen atoms may have a lower alkyl or phenyl(lower)alkyl group as a substituent; and R^5 represents a hydrogen atom or a group represented by



wherein A, R^1 , R^2 and R^3 are as defined above.

2. An amide derivative according to claim 1 which is represented by the formula of claim 1 wherein ring A represents a benzene ring.

3. An amide derivative according to claim 2 which is represented by the formula of claim 1 wherein R^4 represents a thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl group substituted by a lower alkyl group at the 2-position, or a pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl group substituted by a lower alkyl group at the 2-position.

4. An amide derivative according to claim 3 which is represented by the formula of claim 1 wherein R^1 , R^2 and R^3 are the same or different and independently

-86-

represent hydrogen, lower alkoxy, halogen, phenyl, lower alkanoyloxy or lower alkylthio.

5. An amide derivative according to claim 4 which is selected from the group consisting of N-(2-n-butylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl)-3,4,5-trimethoxybenzamide, N-(2-n-butylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl)-2,4-dichlorobenzamide, N-(2-n-butylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl)-3-chlorobenzamide and N-(2-n-butylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-3,4,5-trimethoxybenzamide.

6. A pharmaceutical composition which comprises an amide derivative defined in claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

7. An analgesic composition which comprises an amide derivative defined in claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

8. Use of an amide derivative defined in claim 1 to bring analgesic effects to patients.

9. Use of an amide derivative defined in claim 1 for preparing an analgesic composition.

10. A method for relieving pain, which comprises administering to a patient an effective amount of an amide derivative defined in claim 1.



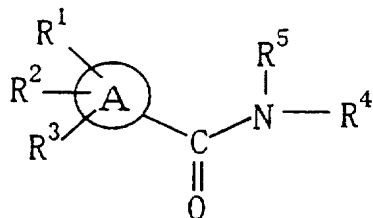
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

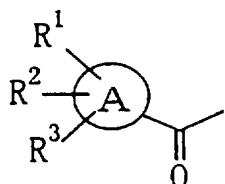
<p>(51) 国際特許分類6 C07D 473/00, 487/04, 495/04, A61K 31/505, 31/52, 31/53</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/46560</p> <p>(43) 国際公開日 1997年12月11日(11.12.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/01875</p> <p>(22) 国際出願日 1997年6月2日(02.06.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/144099 1996年6月6日(06.06.96) JP 特願平9/73116 1997年3月26日(26.03.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 大塚製薬工場 (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC.)[JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115 Tokushima, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 岡村隆志(OKAMURA, Takashi)[JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町立岩字五枚188番地 エディタウン五枚浜D-10 Tokushima, (JP) 小路恭生(SHOJI, Yasuo)[JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町南浜字蛭子前東20-2 新星ビル302号 Tokushima, (JP) 澁谷直広(SHIBUTANI, Tadao)[JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市鳴門町三ツ石字江尻山71-8 Tokushima, (JP)</p>		<p>安田恒雄(YASUDA, Tsuneo)[JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町弁財天字ハマ43 Tokushima, (JP)</p> <p>岩本武史(IWAMOTO, Takeshi)[JP/JP] 〒773 徳島県小松島市田浦町字近里83-1 セントパレス徳島南606 Tokushima, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 三枝英二, 外(SAEGUSA, Eiji et al.) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜TNKビル Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: AMIDE DERIVATIVES</p> <p>(54)発明の名称 アミド誘導体</p> <p>(57) Abstract Amide derivatives represented by general formula (1) and being useful as analgetic agents, antiinflammatory agents, antimicrobial agents, hypoglycemic agents, lipid-lowering agents, hypotensive agents, carcinostatic agents, etc., wherein the ring A represents a benzene, naphthalene, pyridine or furan ring; R⁴ represents a heterocycle such as lower alkyl-substituted thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl, optionally substituted pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-yl, 6-substituted pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl or 2-substituted purin-6-yl; and R⁵ represents hydrogen or a group represented by general formula (a).</p> <div data-bbox="714 1239 1510 1617"> <p style="text-align: right;">(1)</p> </div>		

(57) 要約

鎮痛剤、抗炎症剤、抗菌剤、血糖降下剤、脂質低下剤、
血圧低下剤、制癌剤等として有用な、一般式



[式中、環 A はベンゼン環、ナフタレン環、ピリジン環
又はフラン環、R⁴ は低級アルキル置換のチエノ〔3,
2-d〕ピリミジン-4-イル基、置換基を有するこ
とのあるピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリ
アジン-4-イル基、6 位置換のピラゾロ〔3, 4-
d〕ピリミジン-4-イル基、2 位置換のプリン-6
-イル等の複素環基、R⁵ は水素原子又は基



を示す。〕で表されるアミド誘導体を提供する。

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・エルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャード
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴス ラヴィア共和国	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TR	トルコ
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MR	モリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	US	米国
CG	コンゴ	IT	イタリア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	JP	日本	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KR	大韓民国	PT	ポルトガル		
CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	LC	セントルシア	RU	ロシア連邦		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LK	スリランカ	SE	スウェーデン		

明 細 書

アミド誘導体

技 術 分 野

本発明は新規なアミド誘導体に関する。

5

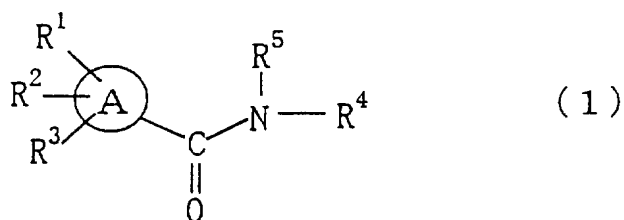
背 景 技 術

本発明誘導体は文献未載の新規化合物である。

本発明は医薬品として有用な化合物を提供することを目的とする。

発 明 の 開 示

- 10 本発明によれば、下記一般式（１）で表される新規な誘導体が提供される。



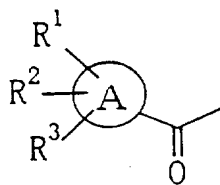
上記一般式（１）中、Aで示される環はベンゼン環、ナフタレン環、ピリジン環又はフラン環であり、R¹、R²及びR³はAがベンゼン環以外の場合には全て水素原子を示し、Aがベンゼン環の場合には同一又は異なって水素原子、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル基、フェノキシ基、低級アルカノイルオキシ基、

ヒドロキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基又は低級アルキルスルホニル基を示す。

また、 R^4 は

- (1) 置換基として低級アルキル基を有するチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル基、
- (2) 置換基として低級アルキル基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、フェニルチオフェニル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1~2個を有することのあるピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル基、
- (3) 6位に低級アルキル基を有し更に窒素原子の一つがフェニル低級アルキル基で置換されることのあるピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル基及び
- (4) 2位に低級アルキル基を有し更に窒素原子の一つが低級アルキル基又はフェニル低級アルキル基で置換されることのあるプリン-6-イル基から選ばれる複素環基を示す。

更に、 R^5 は水素原子又は基



(式中、 A 、 R^1 、 R^2 及び R^3 は上記に同じ)を示す。

上記一般式(1)中で定義される各基としては、それぞれ次の各基を例示できる。尚、各基における「低級」なる語は、炭素数1~6を示すものとする。

- 5 即ち、低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の直鎖又は分枝鎖状低級アルキル基を例示できる。

- 10 低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等を例示できる。

- フェニル低級アルキル基としては、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-
15 -フェニルヘキシル基等等を例示できる。

ハロゲン原子には、弗素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が包含される。

- ハロゲン置換低級アルキル基としては、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、
20 ル、ノナフルオロブチル、ウンデカフルオロペンチル、トリデカフルオロヘキシル基等を例示できる。

低級アルカノイルオキシ基としては、アセトキシ、ブ

ロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ、ヘキサノイルオキシ、ヘプタノイルオキシ基等を例示できる。

低級アルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ基等を例示できる。

低級アルキルスルフィニル基としては、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル基等を例示できる。

低級アルキルスルホニル基としては、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル基等を例示できる。

15 R^4 で示される複素環基中、(1) に示す置換基として低級アルキル基を有するチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル基としては、2-メチルチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル、2-エチルチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル、2-n-プロピルチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル、2-n-ブチルチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル、2-n-ペンチルチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル、

20

2-n-ヘキシルチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル基等を例示できる。

R⁴で示される複素環基中、(2)に示す置換基として低級アルキル基、フェニル、フェニル低級アルキル基、

5 フェニルチオフェニル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1~2個を有することのあるピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル基としては、無置換のピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル基に加えて以下の各基を例示できる。

10 2-メチルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-エチルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-n-プロピルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-n-ブチルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-n-ペンチルピラ
15 ゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-n-ヘキシルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-フェニルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-ベン
20 ンジルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、2-(2-フェニルエチル)ピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、

- 2 - (3 - フェニルプロピル) ピラゾロ [1, 5 - a]
- 1, 3, 5 - トリアジン - 4 - イル、2 - (4 - フェ
ニルブチル) ピラゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - ト
リアジン - 4 - イル、2 - (5 - フェニルペンチル) ピ
5 ラゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 4 -
イル、2 - (6 - フェニルヘキシル) ピラゾロ [1, 5
- a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 4 - イル、2 - メチ
ル - 8 - フェニルピラゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5
- トリアジン - 4 - イル、2 - エチル - 8 - フェニルピ
10 ラゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 4 -
イル、8 - フェニル - 2 - n - プロピルピラゾロ [1,
5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 4 - イル、2 - n
- ブチル - 8 - フェニルピラゾロ [1, 5 - a] - 1,
3, 5 - トリアジン - 4 - イル、2 - n - ペンチル - 8
15 - フェニルピラゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリ
アジン - 4 - イル、2 - n - ヘキシル - 8 - フェニルピ
ラゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 4 -
イル、2 - メチル - 7 - フェニルピラゾロ [1, 5 - a]
- 1, 3, 5 - トリアジン - 4 - イル、2 - エチル - 7
20 - フェニルピラゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリ
アジン - 4 - イル、7 - フェニル - 2 - n - プロピルピ
ラゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 4 -

- イル、 2-n-ブチル-7-フェニルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、 2-n-ペンチル-7-フェニルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、 2-n-ヘキシル-7-フェニルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、 2-メチル-8-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、 2-エチル-8-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、 8-(4-フェニルチオフェニル)-2-n-プロピルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、 2-n-ブチル-8-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、 2-n-ペンチル-8-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、 2-n-ヘキシル-8-(4-フェニルチオフェニル)ピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、 8-ブromo-2-メチルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、 8-ブromo-2-エチルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル、 8-ブromo-2-n-プロピルピラゾロ〔1,

5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 4 - イル、8 - ブ
ロモ - 2 - n - ブチルピラゾロ [1, 5 - a] - 1, 3,
5 - トリアジン - 4 - イル、8 - ブロモ - 2 - n - ペン
チルピラゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン
5 - 4 - イル、8 - ブロモ - 2 - n - ヘキシルピラゾロ
[1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 4 - イル、
2 - n - ブチル - 8 - フルオロピラゾロ [1, 5 - a]
- 1, 3, 5 - トリアジン - 4 - イル、2 - n - ブチル
- 8 - クロロピラゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - ト
10 リアジン - 4 - イル、2 - n - ブチル - 8 - ヨードピラ
ゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 4 - イ
ル基等。

R⁴ で示される複素環基中、(3) に示す 6 位に低級ア
ルキル基を有し、更に窒素原子の一つがフェニル低級ア
15 ルキル基で置換されることのあるピラゾロ [3, 4 - d]
ピリミジン - 4 - イル基としては、次の各基を例示でき
る。

6 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン
- 4 - イル、6 - エチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]
20 ピリミジン - 4 - イル、6 - n - プロピル - 1 H - ピラ
ゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル、6 - n - ブ
チル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 -

- イル、 6 - n - ペンチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]
ピリミジン - 4 - イル、 6 - n - ヘキシル - 1 H - ピラ
ゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル、 6 - メチル
- 2 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル、
5 6 - エチル - 2 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン
- 4 - イル、 6 - n - プロピル - 2 H - ピラゾロ [3,
4 - d] ピリミジン - 4 - イル、 6 - n - ブチル - 2 H
- ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル、 6 -
n - ペンチル - 2 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジ
10 ン - 4 - イル、 6 - n - ヘキシル - 2 H - ピラゾロ [3,
4 - d] ピリミジン - 4 - イル、 2 - ベンジル - 6 - メ
チル - 2 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 -
イル、 2 - ベンジル - 6 - エチル - 2 H - ピラゾロ [3,
4 - d] ピリミジン - 4 - イル、 2 - ベンジル - 6 - n
15 - プロピル - 2 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン
- 4 - イル、 2 - ベンジル - 6 - n - ブチル - 2 H - ピ
ラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル、 2 - ベン
ジル - 6 - n - ペンチル - 2 H - ピラゾロ [3, 4 - d]
ピリミジン - 4 - イル、 2 - ベンジル - 6 - n - ヘキシ
20 ル - 2 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イ
ル、 6 - n - ブチル - 2 - (1 - フェニルエチル) - 2
H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル、 6

－n－ブチル－2－（2－フェニルエチル）－2 H－ピ
ラゾロ〔3, 4－d〕ピリミジン－4－イル、6－n－
ブチル－2－（3－フェニルプロピル）－2 H－ピラゾ
ロ〔3, 4－d〕ピリミジン－4－イル、6－n－ブチ
5 ル－2－（4－フェニルブチル）－2 H－ピラゾロ〔3,
4－d〕ピリミジン－4－イル、6－n－ブチル－2－
（5－フェニルペンチル）－2 H－ピラゾロ〔3, 4－
d〕ピリミジン－4－イル、6－n－ブチル－2－（6
－フェニルヘキシル）－2 H－ピラゾロ〔3, 4－d〕
10 ピリミジン－4－イル、1－ベンジル－6－メチル－1
H－ピラゾロ〔3, 4－d〕ピリミジン－4－イル、1
－ベンジル－6－エチル－1 H－ピラゾロ〔3, 4－d〕
ピリミジン－4－イル、1－ベンジル－6－n－プロピ
ル－1 H－ピラゾロ〔3, 4－d〕ピリミジン－4－イ
15 ル、1－ベンジル－6－n－ブチル－1 H－ピラゾロ
〔3, 4－d〕ピリミジン－4－イル、1－ベンジル－
6－n－ペンチル－1 H－ピラゾロ〔3, 4－d〕ピリ
ミジン－4－イル、1－ベンジル－6－n－ヘキシル－
1 H－ピラゾロ〔3, 4－d〕ピリミジン－4－イル、
20 6－n－ブチル－1－（1－フェニルエチル）－1 H－
ピラゾロ〔3, 4－d〕ピリミジン－4－イル、6－n
－ブチル－1－（2－フェニルエチル）－1 H－ピラゾ

ロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-n-ブチル-1-(3-フェニルプロピル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-n-ブチル-1-(4-フェニルブチル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-n-ブチル-1-(5-フェニルペンチル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-n-ブチル-1-(6-フェニルヘキシル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、6-n-ブチル-5H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル、5-ベンジル-6-n-ブチル-5H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル基等。

また、R⁴で示される複素環基中、(4)に示す2位に低級アルキル基を有し、更に窒素原子の一つが低級アルキル基又はフェニル低級アルキル基で置換されることのあるプリン-6-イル基としては、次の各基を例示できる。

2-メチル-9H-プリン-6-イル、2-エチル-9H-プリン-6-イル、2-n-プロピル-9H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-9H-プリン-6-イル、2-n-ペンチル-9H-プリン-6-イル、2-n-ヘキシル-9H-プリン-6-イル、2-メチル-

7 H-プリン-6-イル、2-エチル-7 H-プリン-6-イル、2-n-プロピル-7 H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-7 H-プリン-6-イル、2-n-ペンチル-7 H-プリン-6-イル、2-n-ヘキシル-7 H-プリン-6-イル、9-ベンジル-2-メチル-9 H-プリン-6-イル、9-ベンジル-2-エチル-9 H-プリン-6-イル、9-ベンジル-2-n-プロピル-9 H-プリン-6-イル、9-ベンジル-2-n-ブチル-9 H-プリン-6-イル、9-ベンジル-2-n-ペンチル-9 H-プリン-6-イル、9-ベンジル-2-n-ヘキシル-9 H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-9-(1-フェニルエチル)-9 H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-9-(2-フェニルエチル)-9 H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-9-(3-フェニルプロピル)-9 H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-9-(4-フェニルブチル)-9 H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-9-(5-フェニルペンチル)-9 H-プリン-6-イル、2-n-ブチル-9-(6-フェニルヘキシル)-9 H-プリン-6-イル、2, 9-ジメチル-9 H-プリン-6-イル、2-エチル-9-メチル-9 H-プリン-6-イル、9-メチル-2-n-プロピル-9 H-プリン-6-イル、

- 2 - n - ブチル - 9 - メチル - 9 H - プリン - 6 - イル、
9 - メチル - 2 - n - ペンチル - 9 H - プリン - 6 - イ
ル、 2 - n - ヘキシル - 9 - メチル - 9 H - プリン - 6
- イル、 7 - ベンジル - 2 - メチル - 7 H - プリン - 6
5 - イル、 7 - ベンジル - 2 - エチル - 7 H - プリン - 6
- イル、 7 - ベンジル - 2 - n - プロピル - 7 H - プリ
ン - 6 - イル、 7 - ベンジル - 2 - n - ブチル - 7 H -
プリン - 6 - イル、 7 - ベンジル - 2 - n - ペンチル -
7 H - プリン - 6 - イル、 7 - ベンジル - 2 - n - ヘキ
10 シル - 7 H - プリン - 6 - イル、 2 - n - ブチル - 7 -
(1 - フェニルエチル) - 7 H - プリン - 6 - イル、 2
- n - ブチル - 7 - (2 - フェニルエチル) - 7 H - プ
リン - 6 - イル、 2 - n - ブチル - 7 - (3 - フェニル
プロピル) - 7 H - プリン - 6 - イル、 2 - n - ブチル
15 - 7 - (4 - フェニルブチル) - 7 H - プリン - 6 - イ
ル、 2 - n - ブチル - 7 - (5 - フェニルペンチル) -
7 H - プリン - 6 - イル、 2 - n - ブチル - 7 - (6 -
フェニルヘキシル) - 7 H - プリン - 6 - イル、 2, 7
- ジメチル - 7 H - プリン - 6 - イル、 2 - エチル - 7
20 - メチル - 7 H - プリン - 6 - イル、 7 - メチル - 2 -
n - プロピル - 7 H - プリン - 6 - イル、 2 - n - ブチ
ル - 7 - メチル - 7 H - プリン - 6 - イル、 7 - メチル

- 2 — n — ペンチル — 7 H — プリン — 6 — イル、 2 — n
— ヘキシル — 7 — メチル — 7 H — プリン — 6 — イル、 1
— ベンジル — 2 — メチル — 1 H — プリン — 6 — イル、 1
— ベンジル — 2 — エチル — 1 H — プリン — 6 — イル、 1
5 — ベンジル — 2 — n — プロピル — 1 H — プリン — 6 — イ
ル、 1 — ベンジル — 2 — n — ブチル — 1 H — プリン — 6
— イル、 1 — ベンジル — 2 — n — ペンチル — 1 H — プリ
ン — 6 — イル、 1 — ベンジル — 2 — n — ヘキシル — 1 H
— プリン — 6 — イル、 2 — n — ブチル — 1 — (1 — フェ
10 ニルエチル) — 1 H — プリン — 6 — イル、 2 — n — ブチ
ル — 1 — (2 — フェニルエチル) — 1 H — プリン — 6 —
イル、 2 — n — ブチル — 1 — (3 — フェニルプロピル)
— 1 H — プリン — 6 — イル、 2 — n — ブチル — 1 — (4
— フェニルブチル) — 1 H — プリン — 6 — イル、 2 — n
15 — ブチル — 1 — (5 — フェニルペンチル) — 1 H — プリ
ン — 6 — イル、 2 — n — ブチル — 1 — (6 — フェニルヘ
キシル) — 1 H — プリン — 6 — イル、 1, 2 — ジメチル
— 1 H — プリン — 6 — イル、 2 — エチル — 1 — メチル —
1 H — プリン — 6 — イル、 1 — メチル — 2 — n — プロピ
20 ル — 1 H — プリン — 6 — イル、 2 — n — ブチル — 1 — メ
チル — 1 H — プリン — 6 — イル、 1 — メチル — 2 — n —
ペンチル — 1 H — プリン — 6 — イル、 2 — n — ヘキシル

－ 1 － メチル－ 1 H－ プリン－ 6－ イル等。

本発明のアミド誘導体は、医薬として有用である。特に、本発明誘導体は、鎮痛剤（術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性疼痛、神経因性疼痛、癌性疼痛等）、抗炎症剤、抗
5 菌剤、血糖降下剤、脂質低下剤、血圧低下剤、制癌剤等として有用であり、なかでも、鎮痛剤として好ましく用いられ、これは従来の鎮痛剤に見られる副作用を示さない特徴を有している。

之等医薬用途に好適な本発明誘導体としては、前記一
10 般式（1）中、Aがベンゼン環である誘導体、特にその内でもR⁴で示される複素環基が置換基として2位に低級アルキル基を有するチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン
－ 4－イル基又は置換基として2位に低級アルキル基を有するピラゾロ〔1, 5-a〕－ 1, 3, 5－トリアジ
15 ン－ 4－イル基である上記誘導体を挙げることができる。
之等好適な誘導体の内でも、R¹、R²及びR³が同一又は異なって水素原子、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、フェニル基、低級アルカノイルオキシ基又は低級アルキルチオ基であるものはより好適である。

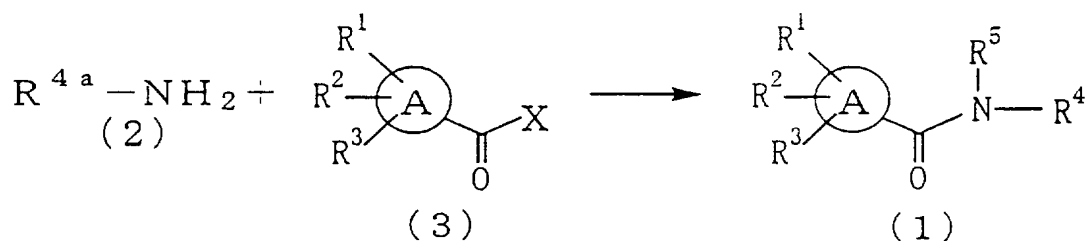
20 特に好ましい本発明アミド誘導体としては、以下のものを挙げることができる。

・ N－（2－n－ブチルピラゾロ〔1, 5－a〕－ 1,

- 3, 5-トリアジン-4-イル)-3, 4, 5-トリ
 メトキシベンズアミド、
- N-(2-n-ブチルピラゾロ[1, 5-a]-1,
 3, 5-トリアジン-4-イル)-2, 4-ジクロロ
 5 ベンズアミド、
- N-(2-n-ブチルピラゾロ[1, 5-a]-1,
 3, 5-トリアジン-4-イル)-3-クロロベンズ
 アミド及び
- N-(2-n-ブチルチエノ[3, 2-d]ピリミジ
 10 ン-4-イル)-3, 4, 5-トリメトキシベンズア
 ミド。

本発明誘導体は、各種の方法により製造することができる。その具体例を以下に反応工程式を挙げて説明する。

[反応工程式-1]



[式中、A、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は前記に
 同じ。Xはハロゲン原子を示し、R^{4a}は下記(1)、(2)、
 (3')及び(4')から選ばれる複素環基を示す。

(1) 置換基として低級アルキル基を有するチエノ[3,

2 - d] ピリミジン - 4 - イル基、

(2) 置換基として低級アルキル基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、フェニルチオフェニル基及びハロゲン原子から選ばれる基の 1 ~ 2 個を有することのあるピラゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 4 - イル基、

(3') 6 位に低級アルキル基を有し更に窒素原子の一つがフェニル低級アルキル基又は適当な保護基で置換されることのあるピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル基及び

(4') 2 位に低級アルキル基を有し更に窒素原子の一つが低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は適当な保護基で置換されることのあるプリン - 6 - イル基。]

15 上記反応工程式 - 1 に示すように、化合物 (2) を酸ハロゲン化物 (3) と反応させることにより、本発明化合物 (1) を得ることができる。この反応は、適当な溶媒中、脱酸剤の存在下に実施できる。ここで、溶媒としては例えばベンゼン、トルエン、キシレン、石油エーテル等の芳香族乃至脂肪族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン (T H F)、1, 4 - ジオキサン等の鎖状乃至環状エーテル類、アセトン、

エチルメチルケトン、アセトフェノン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類等を例示できる。また脱酸剤としては、トリエチルアミン、N, N-ジエチルアニリン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の第3級アミン類を好ましく例示できる。

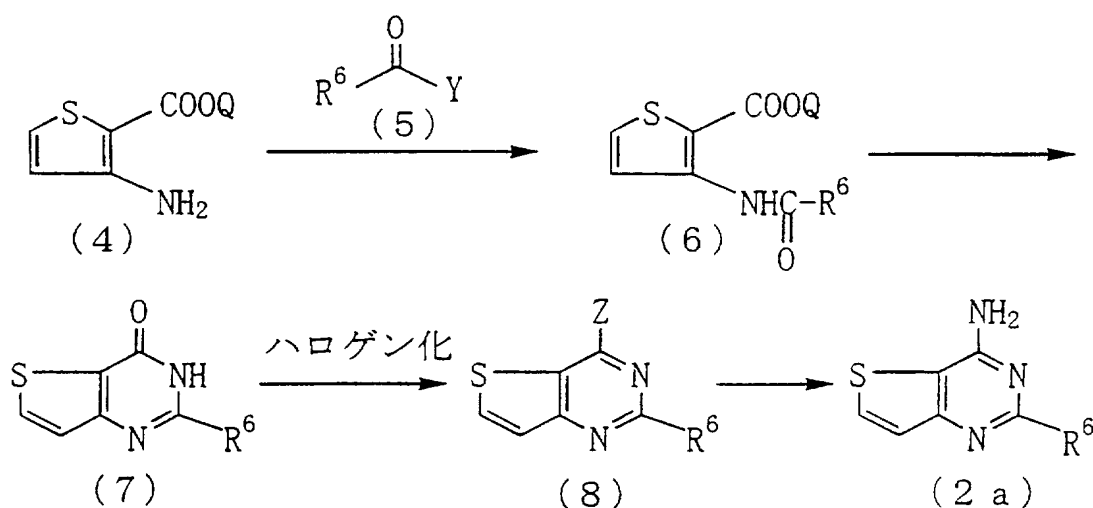
上記反応における化合物(2)に対する酸ハロゲン化物(3)及び脱酸剤の使用量は、特に限定的ではないが、通常酸ハロゲン化物及び脱酸剤は、それぞれ等モル量～過剰モル量程度用いられるのがよく、反応は0℃～還流温度の条件下に約0.5～200時間程度で終了する。

ここで、酸ハロゲン化物の使用量を等モル量程度とした場合、 R^5 が水素原子である化合物が主生成物となり、酸ハロゲン化物の使用量を増やしたり反応時間を延ばしたりすることにより、 R^5 が水素原子以外の基である化合物の生成量を上げることができる。

尚、上記反応工程式-1において、(3')及び(4')で定義する複素環基(R^{4a} 基)が有することのある適当な保護基としては、上記反応によって自動的に脱保護され得る通常の保護基、例えばベンジルオキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、フルオレニルメチルオキシカ

- ルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等を例示できる。これらの各基は、通常上記反応によって自動的に脱保護されるが、残存する場合でも、例えばメタノール、エタノール等の溶媒中、パラジウム-炭素等の触媒の存在下に室温で1～30時間程度加水素分解反応を行なうこと、水又は酢酸中、亜鉛末で還元的脱保護を行なうこと或いは塩酸やトリフルオロ酢酸等の強酸と処理することにより、容易に脱保護することができる。
- 10 一方、上記における原料化合物(2)は、例えば以下の反応工程式-2～-6に示す方法により製造することができる。

〔反応工程式-2〕



〔式中、 R^6 は低級アルキル基、Q は低級アルキル基、

Y 及び Z はそれぞれハロゲン原子を示す。]

上記反応工程式 - 2 においては、まず 3 - アミノチオフエン - 2 - カルボン酸エステル (4) を、ピリジン、ルチジン、トリエチルアミン等のアミン系溶媒中、1 ~
5 少過剰モル量の酸ハロゲン化物 (5) と、0 °C ~ 室温付近にて 1 ~ 10 時間程度反応させることにより、アミド (6) が収得される。

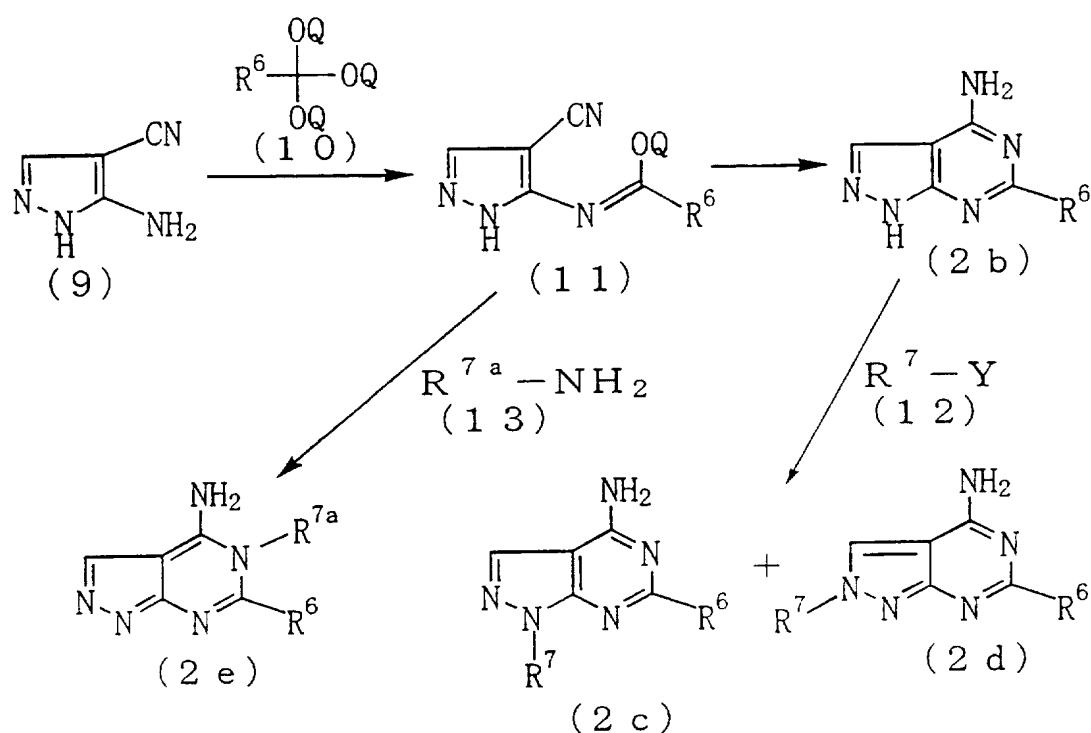
次に、該アミド (6) を、アンモニア水中、80 °C ~ 還流温度程度で約 10 ~ 50 時間を要して環化反応させることにより、化合物 (7) が得られる。
10

該反応により得られる化合物 (7) の引続くハロゲン化反応は、例えば N, N - ジメチルアニリン、N, N - ジエチルアニリン、トリエチルアミン等の脱酸剤の存在下、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン等のハロゲン化剤を用いて実施される。尚、上記ハロゲン化剤は溶媒をも兼ねるので上記反応では特に溶媒を必要としないが、勿論他の不活性溶媒、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等を用いても反応は実施できる。上記反応における脱酸剤の使用量は、化合物 (7) に対して通常 1 ~ 10 倍
15
20 モル量程度とするのがよく、反応は、室温 ~ 溶媒の還流温度程度で 5 ~ 50 時間程度を要して行なわれる。

かくして得られる化合物 (8) は、これを更にアンモ

ニア水で処理することにより、化合物 (2 a) に変換できる。該反応は、化合物 (8) をアンモニア水中、70℃～還流温度程度で5～30時間程度加熱することにより行なわれる。

〔反応工程式－3〕



〔式中、R⁶、Q及びYはそれぞれ上記に同じ。R⁷はフェニル低級アルキル基又は適当な保護基及びR^{7a}はフェニル低級アルキル基を示す。〕

上記反応工程式－3においては、まずピラゾール誘導体 (9) を、N, N－ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N－ジメチルアセトアミド (DMA)、ジメチルス

ルホキシド（DMSO）等の不活性溶媒中、1～過剰モル量のオルト酸エステル（10）と、還流温度付近の温度条件にて10分～1時間反応させることにより、化合物（11）を製造できる。

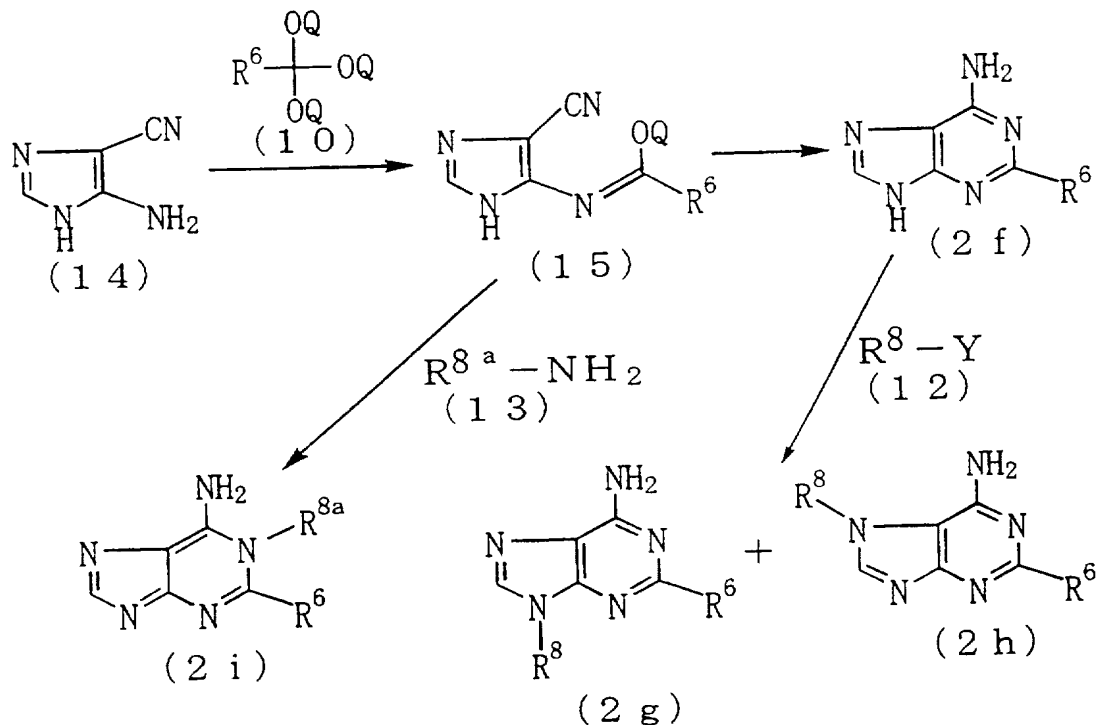
5 次に、化合物（11）は、これをメタノール、エタノール、エチレングリコール等の不活性溶媒中、過剰量のアンモニアと反応させることにより、化合物（2b）に変換できる。該反応は、0℃～室温程度にて10～50時間程度を要して実施される。

10 尚、化合物（2b）は、これをハロゲン化物（12）と反応させることにより、化合物（2c）及び（2d）に変換できる。該反応は、DMF、DMA、DMSO等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、トリエチルア
15 ミン等の塩基の存在下に実施できる。該反応におけるハロゲン化物（12）及び塩基の使用量は、原料化合物に対して1～過剰モル量程度とするのがよく、反応は、氷冷下に30分～10時間程度で終了する。

一方、化合物（11）は、これをメタノール、エタノール、エチレングリコール等の不活性溶媒中、アミン類
20 （13）と反応させることにより、化合物（2e）に変換できる。該反応は、アミン類（13）を1～2当量用

い、室温～還流温度程度で1～10時間程度を要して行なわれ、かくして化合物(2e)を収得できる。

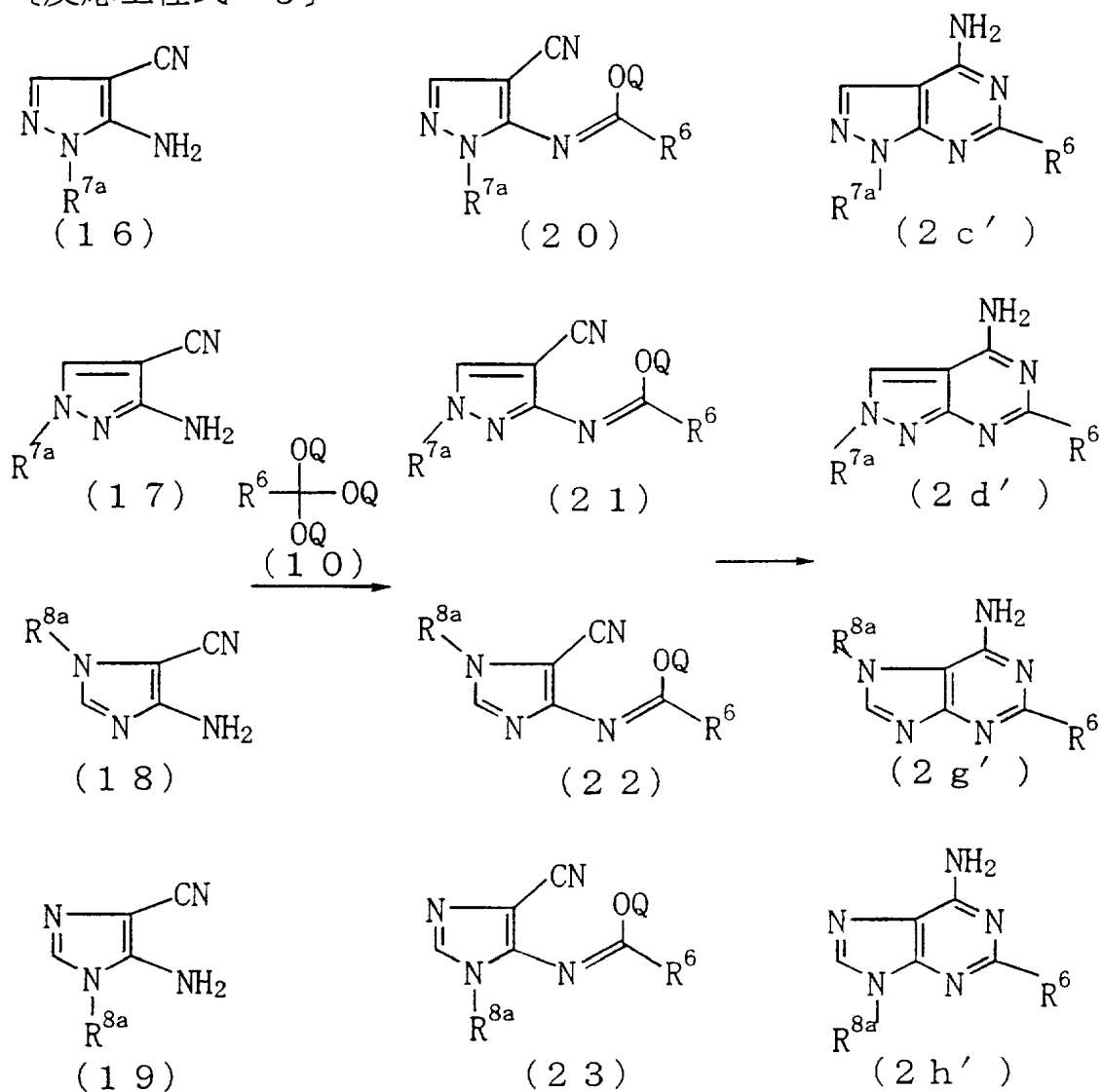
[反応工程式-4]



[式中、R⁶、Q及びYはそれぞれ上記に同じ。R⁸は低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は適当な保護基、及びR^{8a}は低級アルキル基又はフェニル低級アルキル基を示す。]

上記反応工程式-4に示す各反応は、反応工程式-3における対応する反応と同様にして実施することができる。

〔反応工程式－５〕

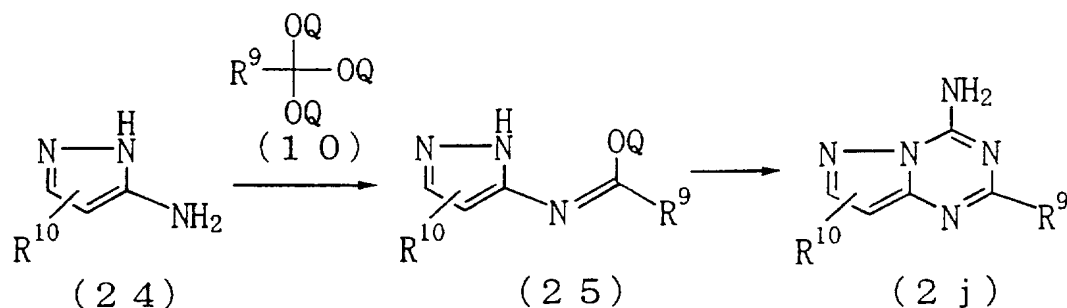


〔式中、R⁶、R^{7a}、R^{8a}及びQはそれぞれ上記に同じ。〕

上記反応工程式－５に示す化合物（１６）～（１９）は、これらのそれぞれをオルト酸エステル（１０）と反応させることにより化合物（２０）～（２３）に変換でき、これらの各化合物は、更にアンモニアで処理されて、

対応する化合物（2 c'）、（2 d'）、（2 g'）及び（2 h'）に変換され得る。上記それぞれの反応は、前記反応工程式－3における対応する反応と同様にして実施することができる。

〔反応工程式－6〕



〔式中、Qは上記に同じ。 R^9 は低級アルキル基又はフェニル基、 R^{10} は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、フェニル低級アルキル基又はフェニルチオフェニル基を示す。〕

上記反応工程式－6における化合物（24）とオルト酸エステル（10）との反応も、前記反応工程式－3における対応する反応と同様にして実施できる。

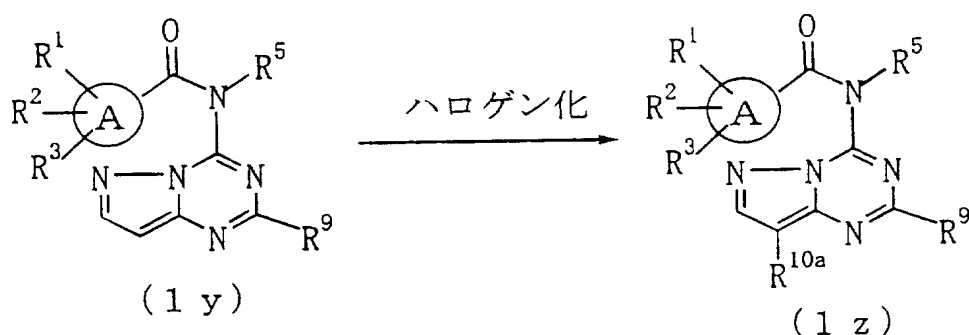
該反応により得られる化合物（25）は、これをメタノール、エタノール、エチレングリコール等の不活性溶媒中、シアナミドと反応させることにより、化合物

（2j）に変換できる。該反応は、シアナミドを1～1.5当量用い、室温～還流温度程度で3～30時間程

度を要して行ない得る。

尚、上記した化合物(24)を化合物(2j)に変換する反応は、1段階で行なうこともできる。この反応は、例えば、化合物(24)をメタノール、エタノール、エチレングリコール等の不活性溶媒に溶かし、オルト酸エステル(10)及びシアナミドをそれぞれ約1当量加え、室温～還流温度程度にて、5～30時間程度反応させることにより実施できる。

〔反応工程式－7〕

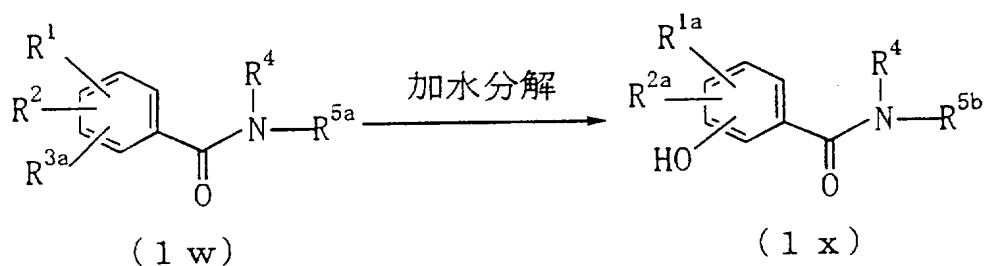


〔式中、A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 及び R^9 は前記に同じ。 R^{10a} はハロゲン原子を示す。〕

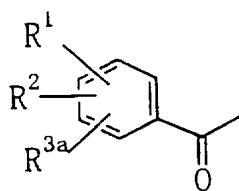
上記反応工程式－7に示す化合物(1y)のハロゲン化反応は、ベンゼン、四塩化炭素、1,2-ジメトキシエタン、水等の不活性溶媒中、N-ブロモコハク酸イミド(NBS)、N-クロロコハク酸イミド、臭素等のハロゲン化剤を用いて実施できる。該ハロゲン化剤の使用量は、1当量～少過剰当量とするのが一般的で、反応は

0℃～室温の温度条件で15分～3時間程度を要して行なわれ、かくして化合物(1z)を得ることができる。

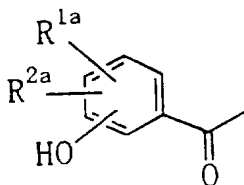
[反応工程式-8]



[式中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は前記に同じ。 R^{3a} は低級アルカノイルオキシ基を、 R^{1a} 及び R^{2a} は同一又は異なって水素原子、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル基、フェノキシ基、ヒドロキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基又は低級アルキルスルホニル基を、 R^{5a} は水素原子又は基



(式中、 R^1 、 R^2 及び R^{3a} は前記に同じ) を、また R^{5b} は水素原子又は基

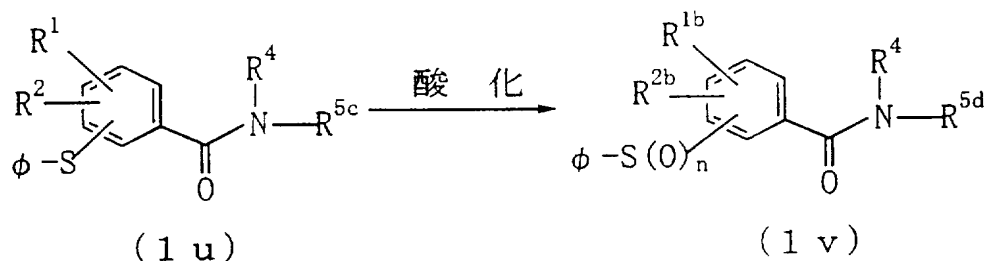


(式中 R^{1a} 及び R^{2a} は前記に同じ) を、それぞれ示す。]

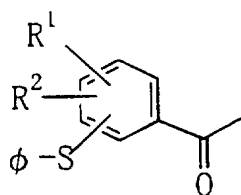
本発明化合物 (1 w) は、これを加水分解することにより、本発明化合物 (1 x) に変換することができる。

該加水分解反応は、メタノール、エタノール等の不活性
5 溶媒中、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液等を用いて処理することにより実施できる。その反応条件としては、一般に 0°C ~ 室温程度の温度及び 10 分 ~ 3 時間程度の時間を採用することができる。

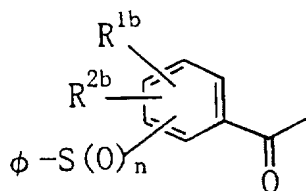
[反応工程式-9]



[式中、 R^1 、 R^2 及び R^4 は前記に同じ。 ϕ は低級アル
15 ルキル基を、 n は 1 又は 2 を、 R^{1b} 及び R^{2b} は同一又は異なって水素原子、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル基、フェノキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ基、低級アルキルチオ基、
20 低級アルキルスルフィニル基又は低級アルキルスルホニル基を、 R^{5c} は水素原子又は基



(式中、 R^1 、 R^2 及び ϕ は前記に同じ) を、また R^{5d} は水素原子又は基



(式中 R^{1b} 、 R^{2b} 、 n 及び ϕ は前記に同じ) を、それぞれ示す。]

化合物 (1 u) の酸化反応は、酢酸、ジクロロメタン、四塩化炭素等の不活性溶媒中、酸化剤として過酸化水素、 m -クロロ過安息香酸、過ヨウ素酸ナトリウム等を用いて実施できる。尚、上記酸化反応を低級アルキルスルフィニル基 ($n = 1$) まででとどめたい場合、上記酸化剤の使用量を、原料化合物に対して 1 ～ 少過剰当量とし、 0°C ～ 室温程度の温度にて 15 分 ～ 10 時間程度反応させればよく、低級スルホニル基 ($n = 2$) まで酸化反応を進行させたい場合、上記酸化剤の使用量を原料化合物に対して 2 当量 ～ それより過剰量とし、更に必要に応じてタングステン酸ナトリウム等の触媒を添加利用して、 0°C ～ 還流温度程度にて、15 分 ～ 10 時間程度反応を行なえばよい。

また、 $n = 2$ である目的化合物（1 v）（スルホニル化合物）は、上記で得られる $n = 1$ である化合物（スルフィニル化合物）を、再度酸化反応させることによって
5 2通りのいずれでもよい。

上記各反応工程式に示した各工程における目的化合物は、通常分離手段により容易に単離精製できる。該手段としては例えば吸着クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、再結晶、溶媒抽出等を例
10 示できる。

本発明化合物は、医薬的に許容される酸付加塩とすることができ、之等の塩も本発明に包含される。上記酸付加塩を形成させ得る酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、
15 酒石酸、クエン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸を例示でき、この酸付加塩の形成反応は、常法に従うことができる。

また、本発明化合物の内、 R^5 が水素原子であるものは、これを常法に従い例えばナトリウム塩、カリウム塩
20 等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、その他銅塩等とすることができ、之等の塩もまた本発明に包含される。

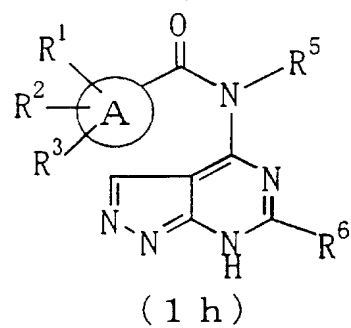
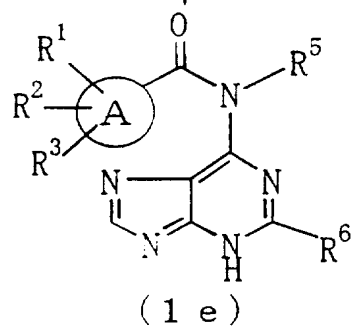
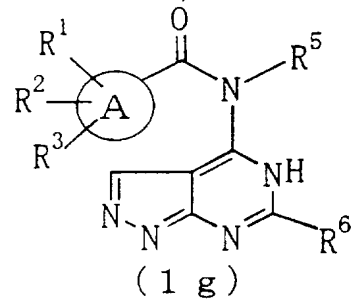
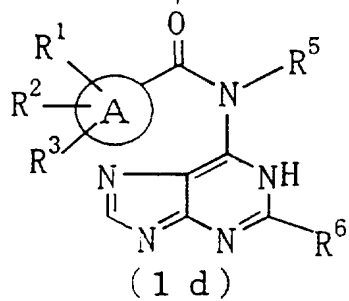
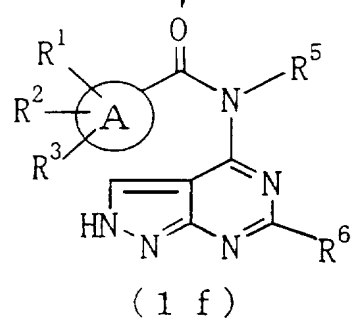
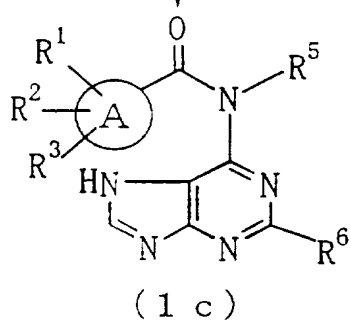
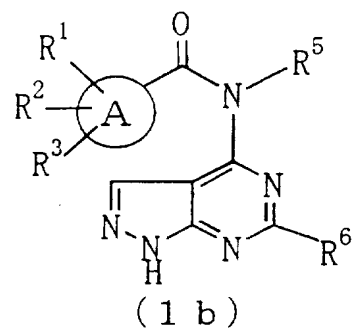
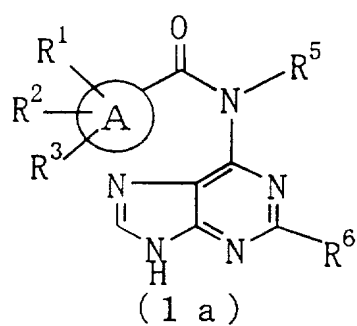
尚、本発明化合物の内、化合物（１ a）及び化合物（１ b）は、下記に示す共鳴構造（１ c）～（１ e）及び（１ f）～（１ h）のそれぞれをとると考えられ、従って之等のいずれの構造式でも表し得る。

5

10

15

20



本発明化合物は、通常薬学的に許容される製剤担体を用いて一般的な医薬製剤組成物の形態とされ実用される。該製剤担体としては製剤の使用形態に応じて、通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面
5 活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を例示でき、これらは得られる製剤の投与単位形態に応じて適宜選択使用される。

上記医薬製剤の投与単位形態としては、各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとしては
10 錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）、軟膏剤等が挙げられる。

錠剤の形態に成形するに際しては、上記製剤担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、
15 デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸、リン酸カリウム等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニル
20 ピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乾燥デンプン、

アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム等の崩壊剤、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド等の界面活性剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。

更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

丸剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。

坐剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グ

リセライド等を使用できる。

カプセル剤は常法に従い通常本発明化合物を上記で例示した各種の製剤担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調整される。

- 5 液剤、乳剤、懸濁剤等の注射剤として調製される場合、之等は殺菌され且つ血液と等張であるのが好ましく、之等の形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ
- 10 化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。尚、この場合等張性の溶液を調整するに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを本発明薬剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加して
- 15 もよい。

更に、医薬製剤中には、必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有させることもできる。

- ペースト、クリーム、ゲル等の軟膏剤の形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば白色ワセリン、パラ
- 20 ファイン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。

上記医薬製剤中に含有されるべき本発明化合物（有効成分化合物）の量は、特に限定されず広範囲より適宜選択されるが、通常医薬製剤中に約 1 ～ 70 重量％程度含有されるものとするのがよい。

- 5 上記医薬製剤の投与方法は特に制限がなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤は経口投与され、注射剤は単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して
10 て静脈内投与され、更に必要に応じ単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与され、坐剤は直腸内投与される。

- 上記医薬製剤の投与量は、その用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分である本発明化合物の量が 1 日当たり体重 1
15 k g 当たり約 0.5 ～ 20 m g 程度とするのがよく、該製剤は 1 日に 1 ～ 4 回に分けて投与することができる。

発明を実施するための最良の形態

- 以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明化合物の製造のための原料化合物の製造例を参考例として挙げ、次いで本発明化合物の製造例を実施例として挙げる。
20

参考例 1

4 - アミノ - 2 - n - ブチルチエノ [3, 2 - d] ピリ

ミジンの製造

3-アミノチオフエン-2-カルボン酸メチル 5. 0 g の無水ピリジン 50 ml 溶液に、n-ペンタン酸クロリド 3. 8 ml を 0 °C で加え、0 °C で 1 時間攪拌後、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、1 N 塩酸、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄した。酢酸エチルを減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 で溶出）で精製して、3-ペンタノイルアミノチ
10 オフエン-2-カルボン酸メチルの無色油状物 7. 0 g を得た。

上記で得られた化合物 4. 0 g のジメトキシエタン 5 ml 溶液に、25% アンモニア水溶液 20 ml を加え、封管中 100 °C で 24 時間加熱した。反応溶液を減圧濃縮し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を集めて減圧濃縮し、ジクロロメタン-n-ヘキサンより再結晶して、5-n-ブチル-7-ヒドロキシチエノ〔3, 2-d〕
15 ピリミジンの無色結晶 1. 35 g を得た。

得られた結晶 1. 35 g のトルエン 14 ml 溶液に、
20 オキシ塩化リン 2. 4 ml 及びトリエチルアミン 1. 3 ml を加え、115 °C で 12 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、氷水中に注ぎ込み、酢酸ナトリウムで中和後、

セライトで濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を集めて水及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1で溶出）で精製して、5
5 -*n*-ブチル-7-クロロチエノ〔3, 2-*d*〕ピリミジンの無色油状物1.4 gを得た。

得られた油状物1.4 gのジメトキシエタン3 ml溶液に、25%アンモニア水溶液15 mlを加え、封管中80℃で20時間加熱した。反応終了後、水冷し、析出
10 した結晶を濾取し、水洗後、乾燥して、目的化合物の無色結晶1.2 gを得た。

尚、上記と同様にして4-アミノ-2-*n*-プロピルチエノ〔3, 2-*d*〕ピリミジンを製造した。

参考例 2

15 4-アミノ-6-*n*-ブチル-1*H*-ピラゾロ〔3, 4-*d*〕ピリミジンの製造

3-アミノ-4-シアノピラゾール5 gの無水DMF 50 ml溶液に、オルト*n*-ペンタン酸トリメチル12 mlを加え、90℃で20分間攪拌した。反応溶液を酢
20 酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1で溶出）で精製

して、4-シアノ-3-[N-(1-メトキシペンチリデン)アミノ]ピラゾールの無色油状物6. 5 gを得た。

上記で得られた化合物6. 5 gに、アンモニアのメタノール溶液（約7%）50 mlを加え、室温で36時間
5 攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣をエタノール-n-ヘキサンより再結晶して、目的化合物の無色結晶4. 1 gを得た。

参考例 3

4-アミノ-2-ベンジルオキシカルボニル-6-n-
10 ブチル-2H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジンの製造

参考例2で得られた化合物750 mgの無水DMF
7. 5 ml溶液に、トリエチルアミン1. 1 ml及びベンジルオキシカルボニルクロリド（約30%のトルエン
15 溶液）3. 4 mlをそれぞれ0℃で加え、0℃で1時間攪拌した。反応液を氷水中に移し、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=40：1
→10：1で溶出）で精製した後、更にエタノール-n
20 -ヘキサンより再結晶して、目的化合物の無色結晶390 mgを得た。

参考例 4 及び 5

4-アミノ-2-ベンジル-6-n-ブチル-2H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン及び4-アミノ-1-ベンジル-6-n-ブチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジンの製造

- 5 参考例2で得られた化合物、ベンジルブロマイド及び塩基として水素化ナトリウムを用い、参考例3と同様に処理し、得られた粗生成物をジクロロメタン-ジエチルエーテルより再結晶して、4-アミノ-2-ベンジル-6-n-ブチル-2H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジンの無色結晶を得た。

一方、再結晶母液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝2：3で溶出）で精製した後、更にジエチルエーテル-n-ヘキサンより再結晶して、4-アミノ-1-ベンジル-6-n-ブチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジンの無色結晶を得た。

参考例6

6-アミノ-2-n-ブチル-9H-プリン の製造

- 4-アミノ-5-シアノイミダゾール 10 g の無水DMF 24 ml 溶液に、オルト-n-ペンタン酸トリメチル 24 ml を加え、90℃で20分間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー（酢酸エチルで溶出）で精製し、更に酢酸エチル－*n*－ヘキサンより再結晶して、5－シアノ－4－
〔N－（1－メトキシペンチリデン）アミノ〕イミダゾールの無色結晶 17.7 g を得た。

- 5 上記で得られた化合物 15 g に、アンモニアのメタノール溶液（2 N）100 ml を加え、室温で6日間攪拌した。反応終了後、析出した結晶を濾取し、メタノールで洗浄後、乾燥して、目的化合物の無色結晶 9.5 g を得た。尚、濾液を濃縮し、残渣をエタノール－*n*－ヘキサンより再結晶して、目的化合物の無色結晶 3.0 g を
10 更に得た。

参考例 7

6－アミノ－9－ベンジルオキシカルボニル－2－*n*－ブチル－9 H－プリン の製造

- 15 参考例 6 で得られた化合物 10 g の無水 DMF 100 ml 溶液に、トリエチルアミン 22 ml 及びベンジルオキシカルボニルクロリド（約 30 % のトルエン溶液）45 ml をそれぞれ 0 °C で加え、0 °C で 5 時間攪拌した。反応液を氷水中に移し、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮した。残渣を
20 クロロホルム－ジエチルエーテルより再結晶して、目的化合物の無色結晶 8.5 g を得た。尚、母液を濃縮し、

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1で溶出）で精製後、クロロホルム－ジエチルエーテルより再結晶して、目的化合物の無色結晶2.4 gを更に得た。

5 参考例 8

6－アミノ－1－ベンジル－2－n－ブチル－1H－プリン
の製造

参考例 6 で製造した 5－シアノ－4－〔N－（1－メ
トキシペンチリデン）アミノ〕イミダゾール 5 g をメタ
10 ノール 50 ml に溶解し、ベンジルアミン 3.2 ml を
加え、50℃で2時間攪拌した。放冷後、析出した結晶
を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、目的化合物の
無色結晶 6.2 g を得た。

参考例 9

15 6－アミノ－2－n－ブチル－1－メチル－1H－プリン
の製造 参考例 8 と同様にして、目的化合物の無色結
晶を得た。

参考例 10

20 6－アミノ－7－ベンジル－2－n－ブチル－7H－プリン
の製造

1－ベンジル－4－アミノ－5－シアノイミダゾール
を用い、参考例 6 と同様にして、目的化合物の無色結晶

を得た。

参考例 1 1

6 - アミノ - 9 - ベンジル - 2 - n - ブチル - 9 H - プ
リンの製造

- 5 3 - ベンジル - 4 - アミノ - 5 - シアノイミダゾール
を用い、参考例 6 と同様にして、目的化合物の無色結晶
を得た。

参考例 1 2

- 4 - アミノ - 2 - n - ブチルピラゾロ [1, 5 - a] -
10 1, 3, 5 - トリアジンの製造

- 3 - アミノピラゾール 5 0 g の無水 D M F 2 5 0 m l
溶液に、オルト - n - ペンタン酸トリメチル 1 2 0 m l
を加え、7 0 °C で 2 2 時間攪拌した。反応終了後、減圧
濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
15 (ジクロロメタン : メタノール = 5 0 : 1 → 2 0 : 1 で
溶出) で精製して、3 - [N - (1 - メトキシペンチリ
デン) アミノ] ピラゾールの無色油状物 6 0 g を得た。

- 上記で得られた化合物 6 0 g をメタノール 3 0 0 m l
に溶解し、シアナミド 1 5 . 3 g を加え、6 0 °C で 1 7
20 時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタ
ノール = 5 0 : 1 で溶出) で精製し、更にジイソプロピ

ルエーテルより再結晶して、目的化合物の無色結晶
36.4 gを得た。尚、再結晶母液を同様に精製して、
目的化合物の無色結晶7 gを得た。

参考例 13

- 5 4-アミノ-2-フェニルピラゾロ〔1, 5-a〕-1,
3, 5-トリアジンの製造

参考例 12と同様にして、目的化合物の無色結晶を得
た。

参考例 14 ~ 20

- 10 更に、参考例 12と同様にして、下記各化合物の結晶
を得た。

参考例 14 = 4-アミノ-2-メチルピラゾロ〔1, 5
-a〕-1, 3, 5-トリアジン

- 15 参考例 15 = 4-アミノ-2-エチルピラゾロ〔1, 5
-a〕-1, 3, 5-トリアジン

参考例 16 = 4-アミノ-2-n-プロピルピラゾロ
〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン

参考例 17 = 4-アミノ-2-n-ペンチルピラゾロ
〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン

- 20 参考例 18 = 4-アミノ-2-ベンジルピラゾロ〔1,
5-a〕-1, 3, 5-トリアジン

参考例 19 = 4-アミノ-2-n-ブチル-8-フェニ

ルピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン
 参考例 20 = 4-アミノ-2-n-ブチル-8-(4-
 フェニルチオフェニル)ピラゾロ〔1, 5-a〕-1,
 3, 5-トリアジン

5 実施例 1

N-(2-n-ブチルチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン
 -4-イル)-3, 4, 5-トリメトキシベンズアミド
 の製造

参考例 1 で得られた化合物 200 mg の無水ピリジン
 10 4 ml 溶液に、3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルク
 ロリド 270 mg を 0 °C で加え、0 °C で 1 時間、次いで
 室温で 3 日間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、
 10 % 塩酸、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄後、
 減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ
 15 ィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2 で溶出) で精
 製し、更に n-ヘキサンより再結晶して、目的化合物の
 無色結晶 160 mg を得た。得られた化合物の構造及び
 融点を、第 1 表に示す。

実施例 2 ~ 8

20 実施例 1 と同様にして、第 1 表に記載の各化合物を製
 造した。得られた化合物の構造及び融点を第 1 表に示す。
 尚、油状物については、¹H-NMR スペクトルデータ

(δ : ppm 値 ; 溶媒 = 重クロロホルム ; 内部基準 = テトラメチルシラン) を示す。

実施例 9

N - (2 - n - ブチル - 9 H - プリン - 6 - イル) - 3 ,
5 4 , 5 - トリメトキシベンズアミドの製造

参考例 7 で得られた化合物 5 g の無水ピリジン 50
ml 溶液に、3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイルクロ
リド 5. 3 g を 0 °C で加え、0 °C で 2 時間、次いで室温
で 5 日間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、
10 10 % 塩酸で洗浄後、5 % 水酸化ナトリウム水溶液で抽
出した。水層を集め、10 % 塩酸で中和し、クロロホル
ムで抽出した。クロロホルム層を集め、水及び飽和食塩
水で順次洗浄し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール =
15 50 : 1 → 20 : 1 で溶出) で精製し、更にジクロロメ
タן - ジエチルエーテルより再結晶して、目的化合物の
無色結晶 2. 7 g を得た。得られた化合物の構造及び融
点を、第 1 表に示す。

実施例 10

20 N - (6 - n - ブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 4 - イル) - 3 , 4 , 5 - トリメトキシベ
ンズアミドの製造

参考例 3 で得られた化合物 1 0 0 m g の無水ピリジン 2 m l 溶液に、3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイルクロリド 1 0 6 m g を 0 °C で加え、0 °C で 1 時間、次いで室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、

5 1 0 % 塩酸、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル = 1 : 1 で溶出）で精製し、更にジクロロメタン - n - ヘキサンより再結晶して、無色結晶 1 5 0 m g を得た。

- 10 得られた結晶をエタノール 1 0 m l に溶解し、1 0 % パラジウム - 炭素 2 0 m g を加え、水素ガス中室温で 1 晩攪拌した。パラジウム - 炭素をセライトで濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 5 0 : 1 で溶出）
- 15 で精製し、更に酢酸エチル - n - ヘキサンより再結晶して、目的化合物の無色結晶 6 0 m g を得た。得られた化合物の構造及び融点を、第 1 表に示す。

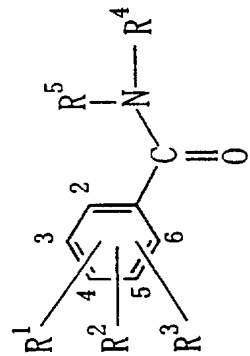
実施例 1 1 及び 1 2

- N - (9 - ベンジル - 2 - n - ブチル - 9 H - プリン -
- 20 6 - イル) - 3, 4, 5 - トリメトキシベンズアミド及び N - (9 - ベンジル - 2 - n - ブチル - 9 H - プリン - 6 - イル) - N - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾ

イル) - 3, 4, 5 - トリメトキシベンズアミドの製造

参考例 11 で得られた化合物 1. 5 g の無水ピリジン
30 ml 溶液に、3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル
クロリド 1. 85 g を室温で加え、室温で 6 日間攪拌し
5 た。反応液をジクロロメタンで希釈し、10% 塩酸、飽
和重曹水、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮し
た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジク
ロロメタン : メタノール = 100 : 1 → 50 : 1 で溶出)
で精製し、前の画分を n - ヘキサンより再結晶して、N
10 - (9 - ベンジル - 2 - n - ブチル - 9 H - プリン - 6
- イル) - N - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル)
- 3, 4, 5 - トリメトキシベンズアミドの無色結晶
0. 75 g を得た。更に、後の画分を n - ヘキサンより
再結晶して、N - (9 - ベンジル - 2 - n - ブチル - 9
15 H - プリン - 6 - イル) - 3, 4, 5 - トリメトキシベ
ンズアミドの無色結晶 0. 72 g を得た。得られた化合
物の構造及び融点を、第 1 表に示す。

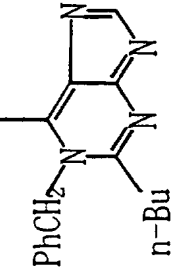
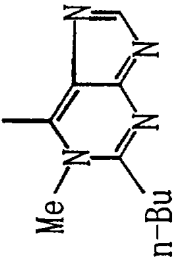
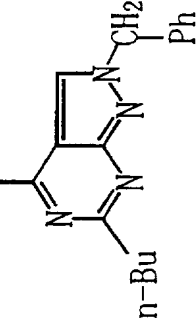
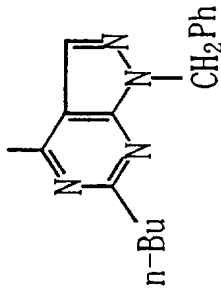
第 1 表



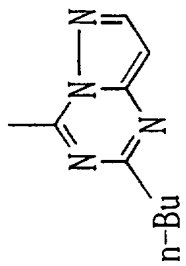
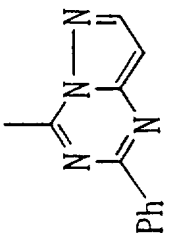
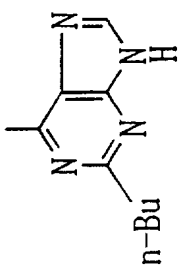
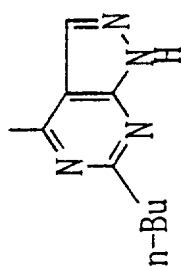
Me = メチル基、n-Bu = n-ブチル基、Ph = フェニル基

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
1	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	95-97
2	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	185-187

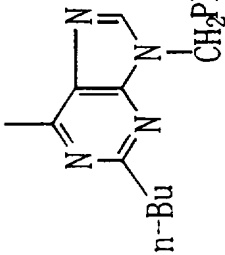
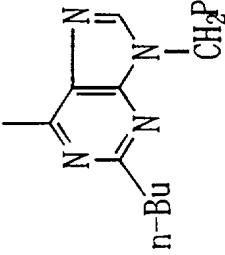
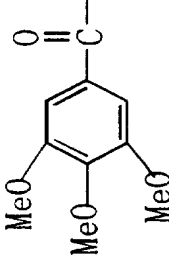
第 1 表 (続き)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
3	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	油状物 ¹ H-NMR
4	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	159-161
5	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	217-219 塩酸塩
6	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	46-48

第 1 表 (続き)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
7	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	124-126
8	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	174-176
9	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	132-134
10	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	151-153

第 1 表 (続き)

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
1 1	3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	9 2 - 9 4
1 2	3-OMe	4-OMe	5-OMe			1 1 2 - 1 1 4

尚、上記第1表に記載の実施例3の化合物の ^1H -NMR分析値は、次の通りである。

0. 90 (3 H, t, $J = 7.2$), 1. 3 - 1. 5
 (2 H, m), 1. 8 - 1. 9 (2 H, m), 2. 8 7
 5 (2 H, t, $J = 7.7$), 3. 6 2 (6 H, s),
 3. 8 6 (3 H, s), 5. 6 - 6. 2 (2 H, b r s),
 7. 1 8 (2 H, d, $J = 6.9$), 7. 2 - 7. 4
 (5 H, m), 8. 1 3 (1 H, s), 1 2. 3 -
 1 2. 5 (1 H, b r s)。

10 実施例 13 ~ 53

更に、実施例1と同様にして、第2表に記載の各化合物を製造した。得られた化合物の構造及び融点を第2表に示す。尚、油状物については、 ^1H -NMRスペクトルデータ (δ : ppm値; 溶媒 = DMSO- d_6 ; 内部基
 15 準 = テトラメチルシラン) を示す。

実施例 54

N - (2 - n - ブチルピラゾロ [1, 5 - a] - 1, 3,
 5 - トリアジン - 4 - イル) - 2 - メチルスルフィニル
 ベンズアミドの製造

20 実施例47で得られた化合物 1. 2 g の酢酸 18 ml
 溶液に、30%過酸化水素水 0. 44 ml を加え、室温
 で4時間攪拌した。反応終了後、10%水酸化ナトリウ

ム水溶液を加えて中和し、ジクロロメタンで抽出した。
有機層を集めて水及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、ジクロロメタン-ジエチルエーテルより再結晶して、目的化合物の無色結晶 0.48 g を得た。得られた化合物の構造及び融点を、第 2 表に示す。

実施例 5 5

N - (2 - n - ブチルピラゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 4 - イル) - 2 - メチルスルホニルベンズアミドの製造

実施例 5 4 で得られた化合物 1.0 g のクロロホルム 10 ml 溶液に、メタクロロ過安息香酸 1.44 g のクロロホルム 15 ml 溶液を、 -78°C で滴下し、その温度で 45 分間攪拌した後、更に 0°C で 1 時間攪拌した。
反応液をジクロロメタンで希釈し、重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム→クロロホルム：メタノール = 40 : 1）で精製し、更に酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶して、目的化合物の無色結晶 0.95 g を得た。得られた化合物の構造及び融点を、第 2 表に示す。

実施例 5 6

N - (2 - n - ブチルピラゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシベンズアミドの製造

実施例 4 4 で得られた化合物 1. 5 g のエタノール
5 15 m l 懸濁液に、10 % 水酸化ナトリウム水溶液
2. 0 m l を 0 °C で加え、その温度で 1 時間攪拌した。
反応液に 10 % 塩酸 2. 2 m l 及び水 80 m l を加え、
析出した結晶を濾取し、水洗後、60 % の含水エタノールより再結晶して、目的化合物の無色結晶 1. 12 g を
10 得た。得られた化合物の構造及び融点を、第 2 表に示す。

実施例 5 7

N - (2 - n - ブチルピラゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシベンズアミドの製造

15 実施例 5 6 と同様にして、実施例 4 6 で得られた化合物より、目的化合物を製造した。得られた化合物の構造及び融点を、第 2 表に示す。

実施例 5 8

20 N - (8 - ブロモ - 2 - n - ブチルピラゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 4 - イル) - 3, 4, 5 - トリメトキシベンズアミドの製造

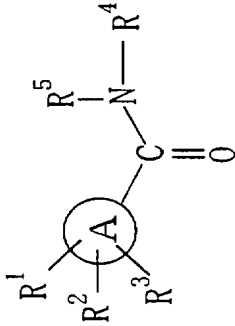
実施例 7 で得られた化合物 1. 0 g を 1, 2 - ジメト

キシエタン-水 (3 : 1) 20 ml に溶かし、これに
NBS 0.51 g を 0 °C で加え、0 °C で 1 時間攪拌した。
反応混合液を水で希釈し、析出した結晶を濾取した。得
られた粗結晶を水洗し、メタノール-水より再結晶して、
5 目的化合物の無色結晶 0.94 g を得た。得られた化合
物の構造及び融点を、第 2 表に示す。

実施例 59 ~ 62

実施例 7、13、14 及び 25 におけるシリカゲルクロ
マトグラフィーの前の画分より、第 2 表に実施例 59
10 ~ 62 として示す各化合物を、それぞれ単離した。得ら
れた化合物の構造及び融点を、第 2 表に示す。

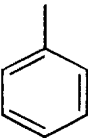
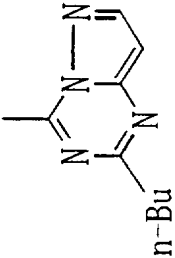
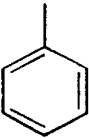
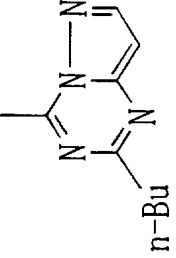
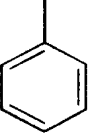
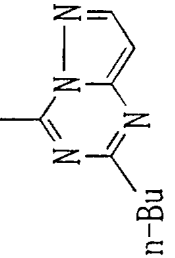
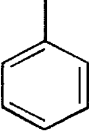
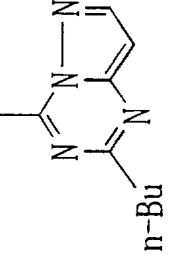
第 2 表



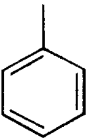
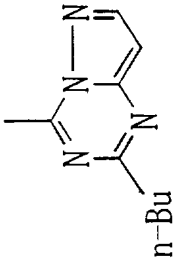
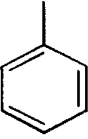
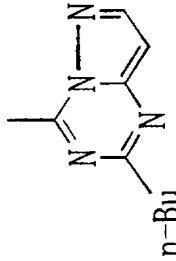
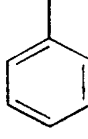
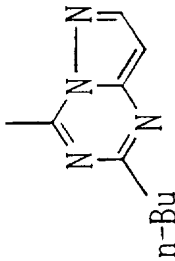
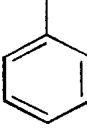
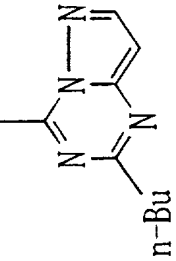
Me=メチル基、Et=エチル基、n-Pr=n-プロピル基、n-Bu=n-ブチル基、
t-bu=t-ブチル基、n-Pe=n-ペンチル基、Ac=アセチル基、Ph=フェニル基

実施例	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
1 3		2-CF ₃	H	H		H	112以上 (分解) Na塩
1 4		2-Cl	H	H		H	63以上 (分解) Na塩

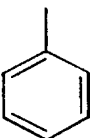
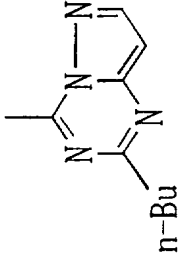
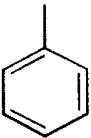
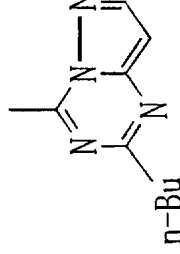
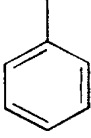
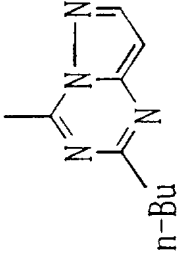
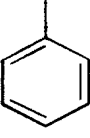
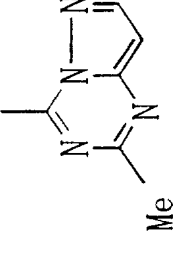
第 2 表 (続き)

実施例	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
15		2-Cl	4-Cl	H		H	100-102
16		2-OMe	H	H		H	119-121
17		3-Cl	H	H		H	116-118
18		4-Cl	H	H		H	74-76

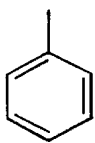
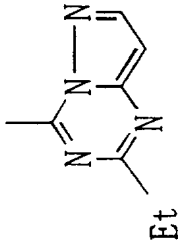
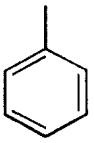
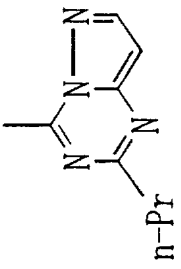
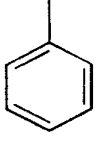
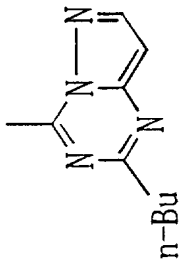
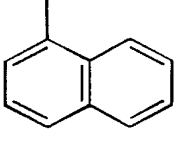
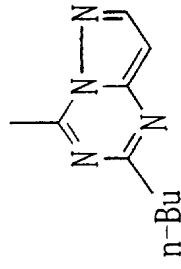
第 2 表 (続き)

実施例	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
19		3-F	H	H		H	96-98
20		H	H	H		H	82-84
21		3-OMe	H	H		H	75-77
22		4-OMe	H	H		H	91-93

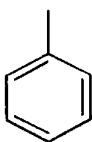
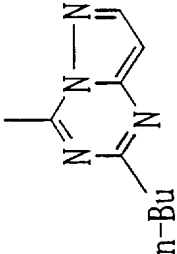
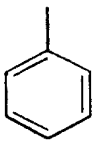
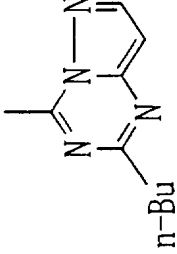
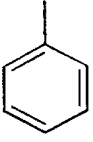
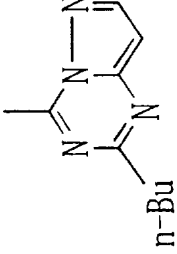
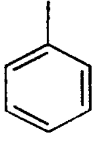
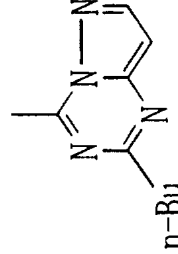
第 2 表 (続き)

実施例	(A) —	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
2 3		2-Cl	5-Cl	H		H	134以上 (分解) 塩酸塩
2 4		2-Br	H	H		H	135以上 (分解) 塩酸塩
2 5		2-NO ₂	H	H		H	89-91
2 6		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	165-167

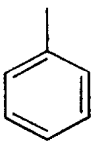
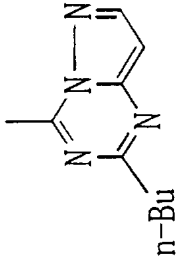
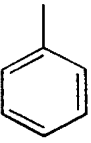
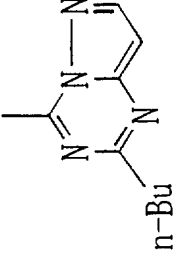
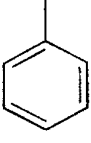
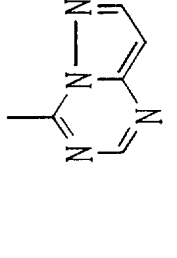
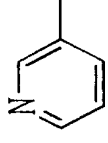
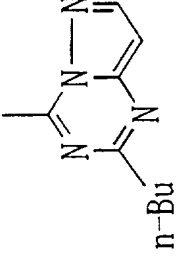
第 2 表 (続き)

実施例	(A)—	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
27		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	148-150
28		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	145-147
29		4-t-Bu	H	H		H	96-98
30		H	H	H		H	100-102

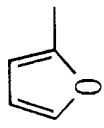
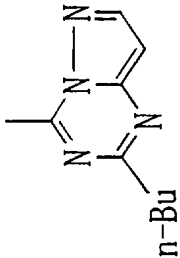
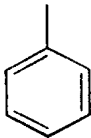
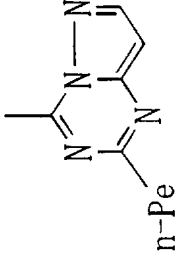
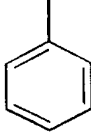
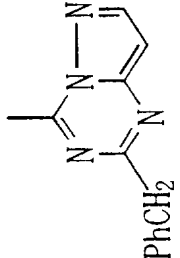
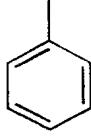
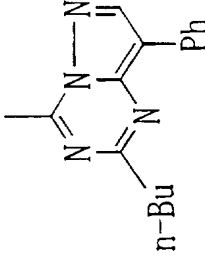
第 2 表 (続き)

実施例	(A) —	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
3 1		4-CF ₃	H	H		H	9 0 - 9 2
3 2		2-OMe	4-OMe	H		H	1 3 6 - 1 3 8
3 3		2-OMe	3-OMe	4-OMe		H	1 4 2 - 1 4 4
3 4		4-Ph	H	H		H	1 1 9 - 1 2 1

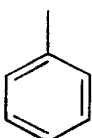
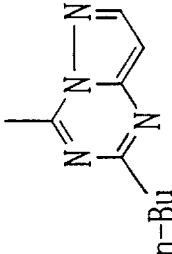
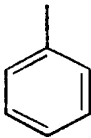
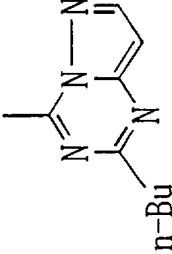
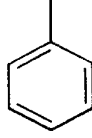
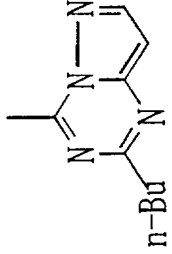
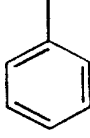
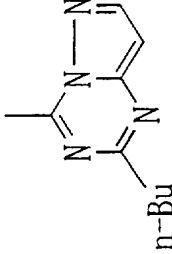
第 2 表 (続き)

実施例	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
35		2-OPh	H	H		H	147-149
36		4-O-n-Bu	H	H		H	116-118
37		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	213-215
38		H	H	H		H	76-78

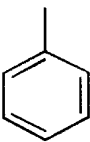
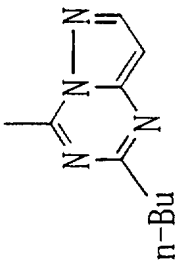
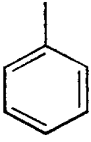
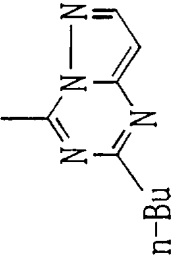
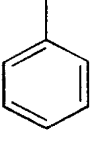
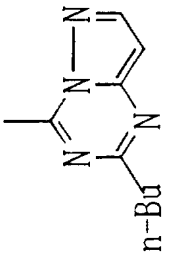
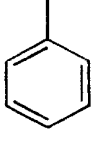
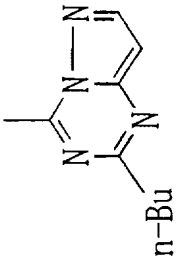
第 2 表 (続き)

実施例	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
39		H	H	H		H	100-102
40		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	115-117
41		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	164-166
42		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	150-152

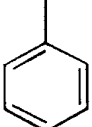
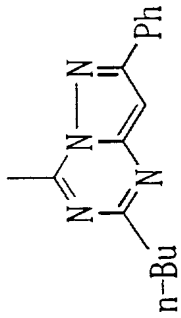
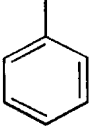
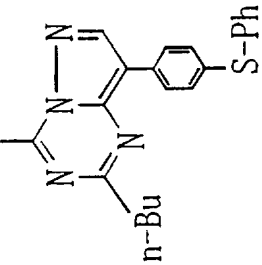
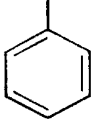
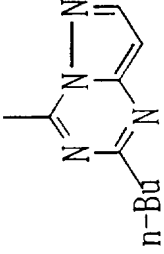
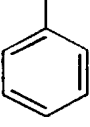
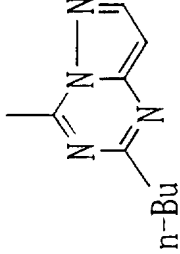
第 2 表 (続き)

実施例	(A)—	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
4 3		2-Me	H	H		H	油状物 1H-NMR
4 4		2-OAc	H	H		H	1 2 3 - 1 2 5
4 5		3-Cl	4-Cl	H		H	1 1 3 - 1 1 5
4 6		4-OAc	H	H		H	1 4 0 - 1 4 2

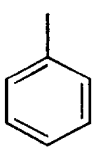
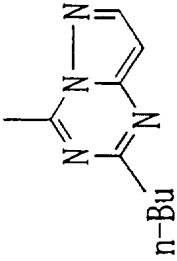
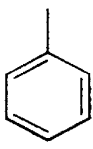
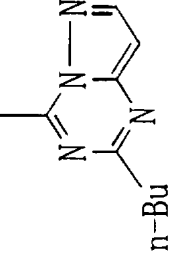
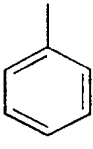
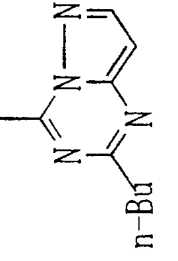
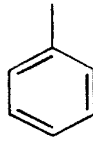
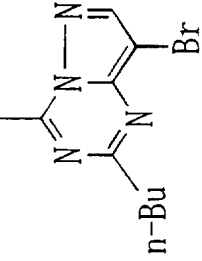
第 2 表 (続き)

実施例	(A) —	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
47		2-SMe	H	H		H	111-113
48		2-OEt	H	H		H	153-155
49		3-OMe	4-OMe	H		H	113-115
50		2-OMe	3-OMe	H		H	147-149

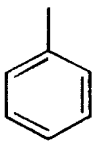
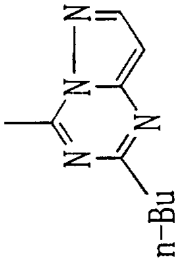
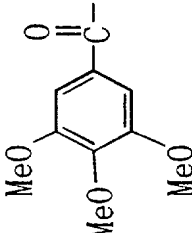
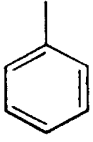
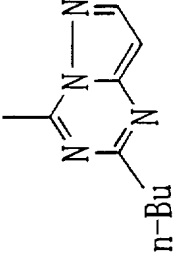
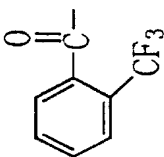
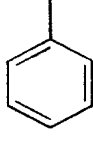
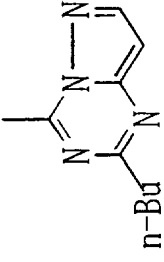
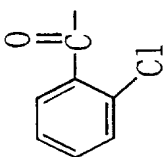
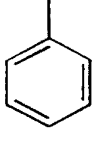
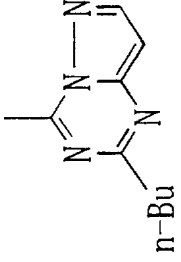
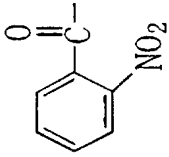
第 2 表 (続き)

実施例	(A) —	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
5 1		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	172—174
5 2		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	150—152
5 3		3-Me	H	H		H	76—78
5 4		2-SOMe	H	H		H	168—170

第 2 表 (続き)

実施例	(A) —	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
5 5		2-SOMe	H	H		H	105-107
5 6		2-OH	H	H		H	125-127
5 7		4-OH	H	H		H	169-171
5 8		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	160-162

第 2 表 (続き)

実施例	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
59		3-OMe	4-OMe	5-OMe			93-95
60		2-CF ₃	H	H			128-130
61		2-Cl	H	H			90-92
62		2-NO ₂	H	H			146-148

尚、上記第2表に記載の実施例43の化合物の¹H-NMR分析値は、次の通りである。

0. 88 (3 H, t, J = 7. 4), 1. 2 - 1. 4
(2 H, m), 1. 5 - 1. 7 (2 H, m), 2. 4 7
5 (3 H, s), 2. 6 6 (2 H, t, J = 6. 9),
6. 5 5 (1 H, d, J = 2. 0), 7. 2 - 7. 4
(2 H, m), 7. 4 3 (1 H, t, J = 7. 4),
7. 6 2 (1 H, d, J = 6. 9), 8. 2 1 (1 H,
d, J = 2. 0), 11. 6 - 11. 9 (1 H, br s)。

10 実施例63～75

更に、実施例1と同様にして、第3表に記載の各化合物を製造した。得られた化合物の構造及び融点を第3表に示す。

実施例76～82

15 実施例63-64及び68-72におけるシリカゲルクロマトグラフィーの前の画分より、第3表に実施例76～82として示す各化合物を、それぞれ単離した。得られた化合物の構造及び融点を、第3表に示す。

実施例83

20 実施例75で得られた化合物より、実施例56と同様にして、第3表に記載の化合物を製造した。得られた化合物の構造及び融点を第3表に示す。

実施例 84 ~ 120

適当な出発物質を用い、上記参考例及び実施例と同様の反応を行なって、以下の各化合物を製造することができる。

- 5 実施例 84 = N - (2 - n - ブチルチエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 - ナフトイルアミド
実施例 85 = N - (2 - n - ブチル - 9 H - プリン - 6 - イル) - 1 - ナフトイルアミド
実施例 86 = N - (1 - ベンジル - 6 - n - ブチル - 1
10 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 - ナフトイルアミド
実施例 87 = N - (8 - ブロモ - 2 - n - ブチルピラゾ
ロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 4 - イル)
- 1 - ナフトイルアミド
15 実施例 88 = N - (2 - n - ブチルチエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) ニコチンアミド
実施例 89 = N - (2 - n - ブチル - 9 H - プリン - 6 - イル) ニコチンアミド
実施例 90 = N - (1 - ベンジル - 6 - n - ブチル - 1
20 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ニ
コチンアミド
実施例 91 = N - (8 - ブロモ - 2 - n - ブチルピラゾ

ロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル)
ニコチンアミド

実施例 9 2 = N-(2-n-ブチルチエノ〔3, 2-d〕
ピリミジン-4-イル)-2-フランカルボキサミド

5 実施例 9 3 = N-(2-n-ブチル-9H-プリン-6-
-イル)-2-フランカルボキサミド

実施例 9 4 = N-(1-ベンジル-6-n-ブチル-1
H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル)-
2-フランカルボキサミド

10 実施例 9 5 = N-(8-ブロモ-2-n-ブチルピラゾ
ロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル)
-2-フランカルボキサミド

実施例 9 6 = N-(1-ベンジル-6-n-ブチル-1
H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル)-

15 3-クロロベンズアミド

実施例 9 7 = N-(2-ベンジル-6-n-ブチル-2
H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル)-
3-クロロベンズアミド

実施例 9 8 = N-(9-ベンジル-2-n-ブチル-9
20 H-プリン-6-イル)-3-クロロベンズアミド

実施例 9 9 = N-(7-ベンジル-2-n-ブチル-7
H-プリン-6-イル)-3-クロロベンズアミド

実施例 1 0 0 = N - (1 - ベンジル - 6 - n - ブチル -
1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル)
- 2 - メトキシベンズアミド

5 実施例 1 0 1 = N - (2 - ベンジル - 6 - n - ブチル -
2 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル)
- 2 - メトキシベンズアミド

実施例 1 0 2 = N - (9 - ベンジル - 2 - n - ブチル -
9 H - プリン - 6 - イル) - 2 - メトキシベンズアミド

10 実施例 1 0 3 = N - (7 - ベンジル - 2 - n - ブチル -
7 H - プリン - 6 - イル) - 2 - メトキシベンズアミド

実施例 1 0 4 = N - (2 - n - ブチル - 7 - フェニルピ
ラゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 4 -
イル) - 3 - クロロベンズアミド

15 実施例 1 0 5 = N - (2 - n - ブチル - 7 - フェニルピ
ラゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 4 -
イル) - 2 - メトキシベンズアミド

実施例 1 0 6 = N - (2 - n - ブチル - 8 - フェニルピ
ラゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 4 -
イル) - 3 - クロロベンズアミド

20 実施例 1 0 7 = N - (2 - n - ブチル - 8 - フェニルピ
ラゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 4 -
イル) - 2 - メトキシベンズアミド

実施例 108 = N - [2 - n - ブチル - 8 - (4 - フェ
ニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] - 1, 3,
5 - トリアジン - 4 - イル] - 3 - クロロベンズアミド

5 実施例 109 = N - [2 - n - ブチル - 8 - (4 - フェ
ニルチオフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] - 1, 3,
5 - トリアジン - 4 - イル] - 2 - メトキシベンズアミ
ド

実施例 110 = N - (9 - ベンジル - 2 - n - ブチル -
9 H - プリン - 6 - イル) - 1 - ナフトイルアミド

10 実施例 111 = N - (9 - ベンジル - 2 - n - ブチル -
9 H - プリン = 6 - イル) ニコチンアミド

実施例 112 = N - (9 - ベンジル - 2 - n - ブチル -
9 H - プリン = 6 - イル) - 2 - フランカルボキサミド

15 実施例 113 = N - (7 - ベンジル - 2 - n - ブチル -
7 H - プリン - 6 - イル) - 1 - ナフトイルアミド

実施例 114 = N - (7 - ベンジル - 2 - n - ブチル -
7 H - プリン - 6 - イル) ニコチンアミド

実施例 115 = N - (7 - ベンジル - 2 - n - ブチル -
7 H - プリン - 6 - イル) - 2 - フランカルボキサミド

20 実施例 116 = N - (2 - ベンジル - 6 - n - ブチル -
2 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル)
- 1 - ナフトイルアミド

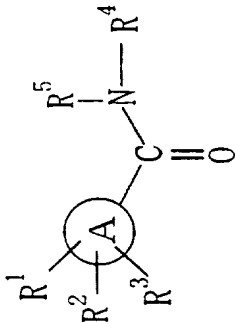
実施例 1 1 7 = N - (2 - ベンジル - 6 - n - ブチル -
2 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル)
ニコチンアミド

5 実施例 1 1 8 = N - (2 - ベンジル - 6 - n - ブチル -
2 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル)
- 2 - フランカルボキサミド

実施例 1 1 9 = N - (8 - ブロモ - 2 - n - ブチルピラ
ゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 4 - イ
ル) - 3 - クロロベンズアミド

10 実施例 1 2 0 = N - (8 - ブロモ - 2 - n - ブチルピラ
ゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 4 - イ
ル) - 2 - メトキシベンズアミド

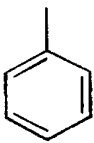
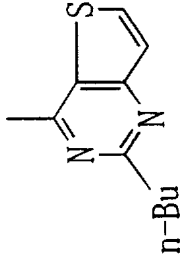
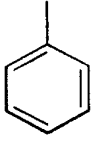
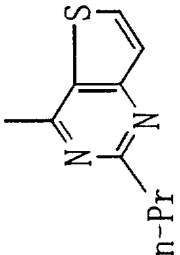
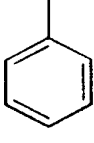
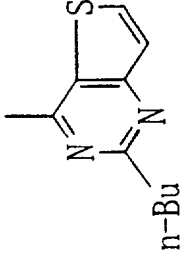
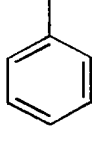
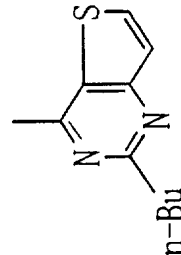
第 3 表



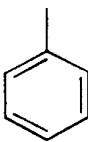
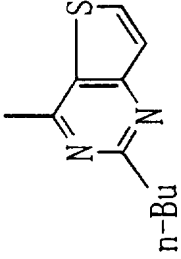
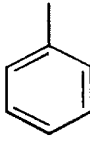
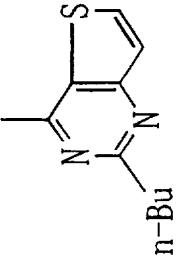
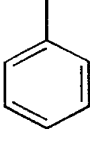
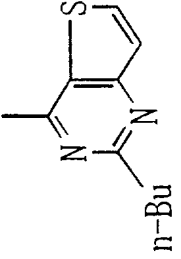
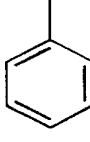
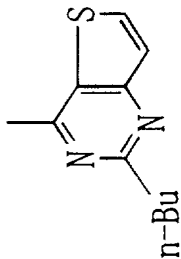
Me=メチル基、Et=エチル基、n-Pr=n-プロピル基、n-Bu=n-ブチル基、
t-bu=t-ブチル基、n-Pe=n-ペンチル基、Ac=アセチル基、Ph=フェニル基

実施例	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
6 3		H	H	H		H	9 7 - 9 9
6 4		2-Cl	H	H		H	9 9 - 1 0 1

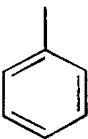
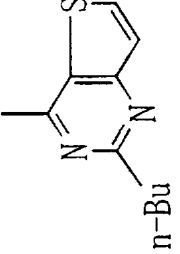
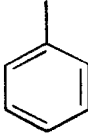
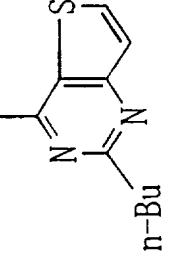
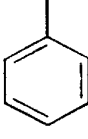
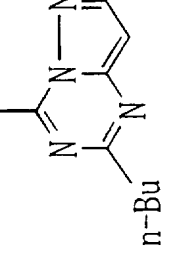
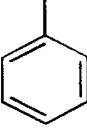
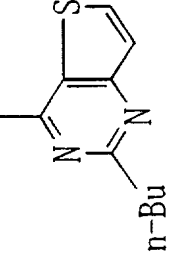
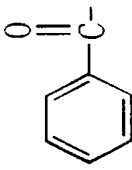
第 3 表 (続き)

実施例	Ⓐ	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
6 5		2-OMe	H	H		H	122-124
6 6		3-OMe	4-OMe	5-OMe		H	86-88
6 7		2-Cl	4-Cl	H		H	139-141
6 8		3-Cl	H	H		H	74-76

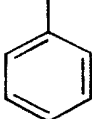
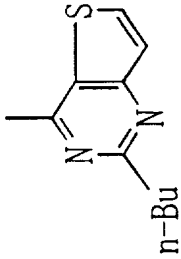
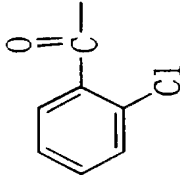
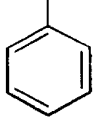
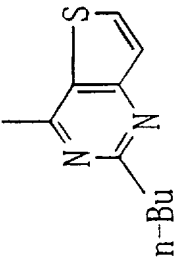
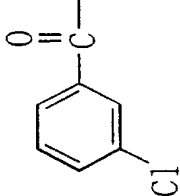
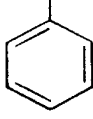
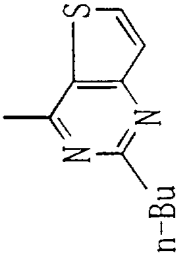
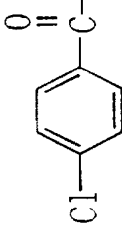
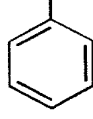
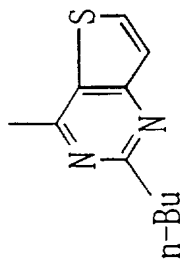
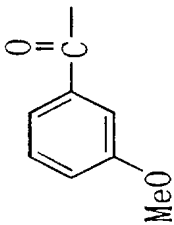
第 3 表 (続き)

実施例	(A) —	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
69		4-Cl	H	H		H	129-131
70		3-OMe	H	H		H	117-119
71		4-OMe	H	H		H	100-102
72		2-CF ₃	H	H		H	155-157

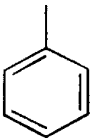
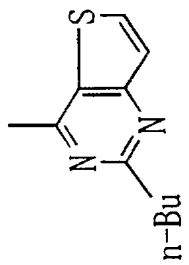
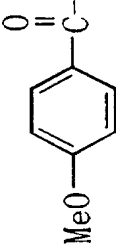
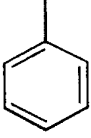
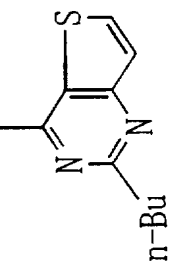
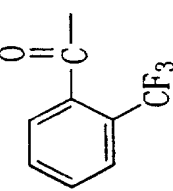
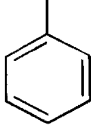
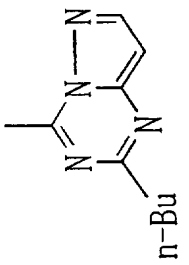
第 3 表 (続き)

実施例	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
7 3		2-OMe	3-OMe	4-OMe		H	100-102
7 4		2-SMe	H	H		H	123-125
7 5		2-OAc	3-OMe	H		H	114-117
7 6		H	H	H			155-157

第 3 表 (続き)

実施例	(A) —	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
77		2-Cl	H	H			111-113
78		3-Cl	H	H			142-144
79		4-Cl	H	H			186-188
80		3-OMe	H	H			134-136

第 3 表 (続き)

実施例	(A)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	融点 (°C)
8 1		4-OMe	H	H			140-142
8 2		2-CF ₃	H	H			133-135
8 3		2-OH	3-OMe	H		H	163-165

薬理試験例 1

6 週齢 S. D. 系雄性ラット 1 群 7 匹を用い、まず各ラットの左後肢足蹠の疼痛閾値を圧刺激鎮痛効果測定装置（ユニコム社製）を用いて、ランダー・セリット法
5 [Randall, L. O. and Sellitto, J. J., Arch. Int. Pharmacodyn., 111, 409 (1957)] に準じて測定した。得られた値を「前値」とする。

上記前値の測定 1 時間後に、実験群には、本発明有効成分化合物の 5 % アラビアゴム懸濁液を、対照群には 5
10 % アラビアゴム懸濁液（本発明有効成分化合物を含まない）を、それぞれ 10 ml / kg の割合（有効成分投与量 10 mg / kg）となるように経口投与し、更にその 1 時間後にサブスタンス P の生理食塩水溶液 25 ng / 0.1 ml を、各ラットの左後肢足蹠皮下に注射した。
15 次に、サブスタンス P 注射の所定時間後に、各群ラットの左後肢足蹠の疼痛閾値を上記と同様にして測定して、これを「後値」とした。

各群の測定値（後値）と前値より、疼痛閾値回復率（%）を、次式に従って算出した。

20

$$\text{疼痛閾値回復率 (\%)} = \frac{[(\text{実験群平均後値}) - (\text{対照群平均後値})]}{[(\text{対照群平均前値}) - (\text{対照群平均後値})]} \times 100$$

得られた結果（最大の回復率）を下記第 4 表に示す。

第 4 表

実施例 No.	回復率 (%)	測定時 (分後)
1	6 9 . 2	6 0
7	3 9 . 3	1 5
5 1 4	5 4 . 1	6 0
1 5	8 3 . 2	3 0
1 6	4 7 . 9	3 0
1 7	7 4 . 7	6 0
2 1	3 4 . 4	6 0
10 3 3	5 7 . 7	6 0
3 4	4 1 . 8	3 0
4 4	5 6 . 8	6 0
4 7	5 0 . 0	3 0
4 8	6 8 . 5	3 0
15 5 9 *	3 0 . 5	6 0
6 1	3 5 . 9	6 0
6 4	6 3 . 7	3 0
6 6	3 1 . 3	3 0
7 0	3 0 . 4	3 0

20 * : 投与量 = 1 m g / k g

上記第 4 表より、本発明化合物は、優れた鎮痛作用を奏することが明らかである。

製剤例 1 錠剤の調製

有効成分として実施例 1 で得た本発明化合物を用いて、
1 錠当たりその 5 m g を含有する錠剤（1 0 0 0 錠）を、
次の処方により調製した。

5	実施例 1 で得た本発明化合物	5 g
	乳糖（日本薬局方品）	5 0 g
	コーンスターチ（日本薬局方品）	2 5 g
	結晶セルロース（日本薬局方品）	2 5 g
	メチルセルロース（日本薬局方品）	1. 5 g
10	ステアリン酸マグネシウム（日本薬局方品）	1 g

即ち、上記処方に従い、実施例 1 で得た本発明化合物、
乳糖、コーンスターチ及びカルボキシメチルセルロース
カルシウムを充分混合し、メチルセルロース水溶液を用
いて混合物を顆粒化し、24 メッシュの篩を通し、これ
15 をステアリン酸マグネシウムと混合して、錠剤にプレス
して、目的の錠剤を得た。

製剤例 2 カプセル剤の調製

有効成分として実施例 7 で得た本発明化合物を用いて、
1 カプセル当たりその 1 0 m g を含有する経口投与のため
20 の 2 片硬質ゼラチンカプセル（1 0 0 0 個）を、次の処
方により調製した。

実施例 7 で得た本発明化合物	1 0 g
-----------------	-------

乳糖（日本薬局方品）	80 g
澱粉（日本薬局方品）	30 g
滑石（日本薬局方品）	5 g
ステアリン酸マグネシウム（日本薬局方品）	1 g

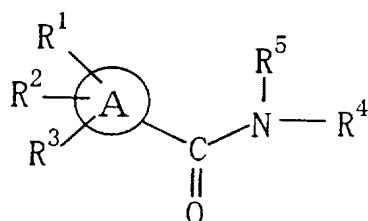
- 5 即ち、上記処方に従い、各成分を細かく粉末にし、均一な混合物となるように混和した後、所望の寸法を有する経口投与用ゼラチンカプセルに充填して、目的のカプセル剤を得た。

産業上の利用可能性

- 10 本発明アミド誘導体は、特に、優れた鎮痛作用を有し、鎮痛剤として医薬品分野で有用である。

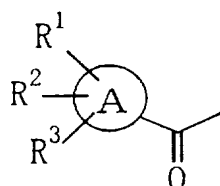
請 求 の 範 囲

1. 一般式



〔式中、Aで示される環はベンゼン環、ナフタレン環、ピリジン環又はフラン環であり、R¹、R²及びR³はAがベンゼン環以外の場合には全て水素原子を示し、Aがベンゼン環の場合には同一又は異なって水素原子、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル基、フェノキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基又は低級アルキルスルホニル基を示す。R⁴は(1)置換基として低級アルキル基を有するチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル基、(2)置換基として低級アルキル基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、フェニルチオフェニル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～2個を有することのあるピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル基、(3)6位に

- 5 低級アルキル基を有し更に窒素原子の一つがフェニル低級アルキル基で置換されることのあるピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル基及び(4) 2位に低級アルキル基を有し更に窒素原子の一つが低級アルキル基又はフェニル低級アルキル基で置換されることのあるプリン-6-イル基から選ばれる複素環基を示し、 R^5 は水素原子又は基



(式中、 A 、 R^1 、 R^2 及び R^3 は上記に同じ) を示す。]

で表されるアミド誘導体。

2. 請求項 1 に記載の一般式中、 A がベンゼン環である請求項 1 に記載のアミド誘導体。
3. 請求項 1 に記載の一般式中、 R^4 で示される複素環基が置換基として 2 位に低級アルキル基を有するチエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-イル基又は置換基として 2 位に低級アルキル基を有するピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-4-イル基である請求項 2 に記載のアミド誘導体。

4. 請求項 1 に記載の一般式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 が同一又は異なって水素原子、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、フェニル基、低級アルカノイルオキシ基又は低級アルキルチオ基である請求項 3 に記載のアミド誘導体。
5. $N - (2 - n - \text{ブチルピラゾロ} [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - \text{トリアジン} - 4 - \text{イル}) - 3, 4, 5 - \text{トリメトキシベンズアミド}$ 、 $N - (2 - n - \text{ブチルピラゾロ} [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - \text{トリアジン} - 4 - \text{イル}) - 2, 4 - \text{ジクロロベンズアミド}$ 、 $N - (2 - n - \text{ブチルピラゾロ} [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - \text{トリアジン} - 4 - \text{イル}) - 3 - \text{クロロベンズアミド}$ 及び $N - (2 - n - \text{ブチルチエノ} [3, 2 - d] \text{ピリミジン} - 4 - \text{イル}) - 3, 4, 5 - \text{トリメトキシベンズアミド}$ から選ばれる請求項 4 に記載のアミド誘導体。
6. 請求項 1 に記載のアミド誘導体及び薬学的に許容される製剤担体を含む医薬組成物。
7. 請求項 1 に記載のアミド誘導体及び薬学的に許容される製剤担体を含む鎮痛剤。
8. 患者に鎮痛効果をもたらすための請求項 1 に記載のアミド誘導体の使用。
9. 鎮痛剤の製造のための請求項 1 に記載のアミド誘

導体の使用。

10. 請求項1に記載のアミド誘導体の有効量を患者に投与することを特徴とする鎮痛方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/01875

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D473/00, 487/04, 495/04, A61K31/505, 31/52, 31/53
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D473/00, 487/04, 495/04, A61K31/505, 31/52, 31/53

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 3-204877, A (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), September 6, 1991 (06. 09. 91) (Family: none)	1 - 9
A	JP, 61-227558, A (E.R. Squibb & Sons Inc.), October 9, 1986 (09. 10. 86) & US, 4638010, A & GB, 2171698, A	1 - 9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
August 25, 1997 (25. 08. 97)

Date of mailing of the international search report
September 2, 1997 (02. 09. 97)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer
Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/01875

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 10 pertains to analgetic methods comprising administering amide derivatives in efficacious doses to patients and, therefore, is considered as methods for treatment of the human or animal body by therapy. Thus, it relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ C07D473/00, 487/04, 495/04, A61K31/505, 31/52, 31/53

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ C07D473/00, 487/04, 495/04, A61K31/505, 31/52, 31/53

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 3-204877, A (株式会社大塚製薬工場) 6. 9月. 1991 (06. 09. 91) (ファミリーなし)	1-9
A	JP, 61-227558, A (イー・アイ・スクイブ・アンド・サンズ・インコーポレイテッド) 9. 10月. 1986 (09. 10. 86) &US, 4638010, A&GB, 2171698, A	1-9

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 08. 97

国際調査報告の発送日

02.09.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富士 美香

4C

9271

電話番号 03-3581-1101 内線 6853

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 10 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲10は、アミド誘導体の有効量を患者に投与する鎮痛方法であることから、人または動物の治療による処置方法であると認められ、PCT条約第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。